

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

ANNEE 1980

N° 229

LA MALADIE DE STEINERT

(A propos de 123 observations - Travail du Laboratoire
d'électromyographie de l'Hôpital Neurologique de Lyon)

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U. E. R. FACULTÉ DE MEDECINE ALEXIS-CARREL

et soutenue publiquement le 13 Juin 1980

pour obtenir

le grade de **DOCTEUR EN MEDECINE**

par

AUDRY-CHABOUD Dominique

née le 15 Octobre 1952

A LYON

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

LA MALADIE DE STIFF

(A propos de 123 observations - Travail du Laboratoire
d'Electromyographie de l'Unité Neurologique de Lyon)

THESE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

FAKULTÄT DE MÉDECINE CLINIQUE

Le 11 Juin 1988

par

le Docteur en Médecine

Mr

AUDRY-CHABOU Dominique

né le 12 Mars 1955

à Lyon

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon

8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (7) 874-40-37

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

ANNEE 1980

N°

LA MALADIE DE STEINERT

(A propos de 123 observations - Travail du Laboratoire
d'électromyographie de l'Hôpital Neurologique de Lyon)

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U. E. R. FACULTÉ DE MEDECINE ALEXIS-CARREL

et soutenue publiquement le 13 Juin 1980

pour obtenir

le grade de **DOCTEUR EN MEDECINE**

par

AUDRY-CHABOUD Dominique

née le 15 Octobre 1952

A LYON

LA MALADIE DE STEINERT

(A propos de 123 observations - Travail du Laboratoire
d'électromyographie de l'Hôpital Neurologique de Lyon)

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U. E. R. FACULTÉ DE MÉDECINE ALEXIS-CARRREL

et soutenue publiquement le 13 juin 1980

pour obtenir

le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE



AUDRY-CHABOUD Dominique

née le 15 Octobre 1952

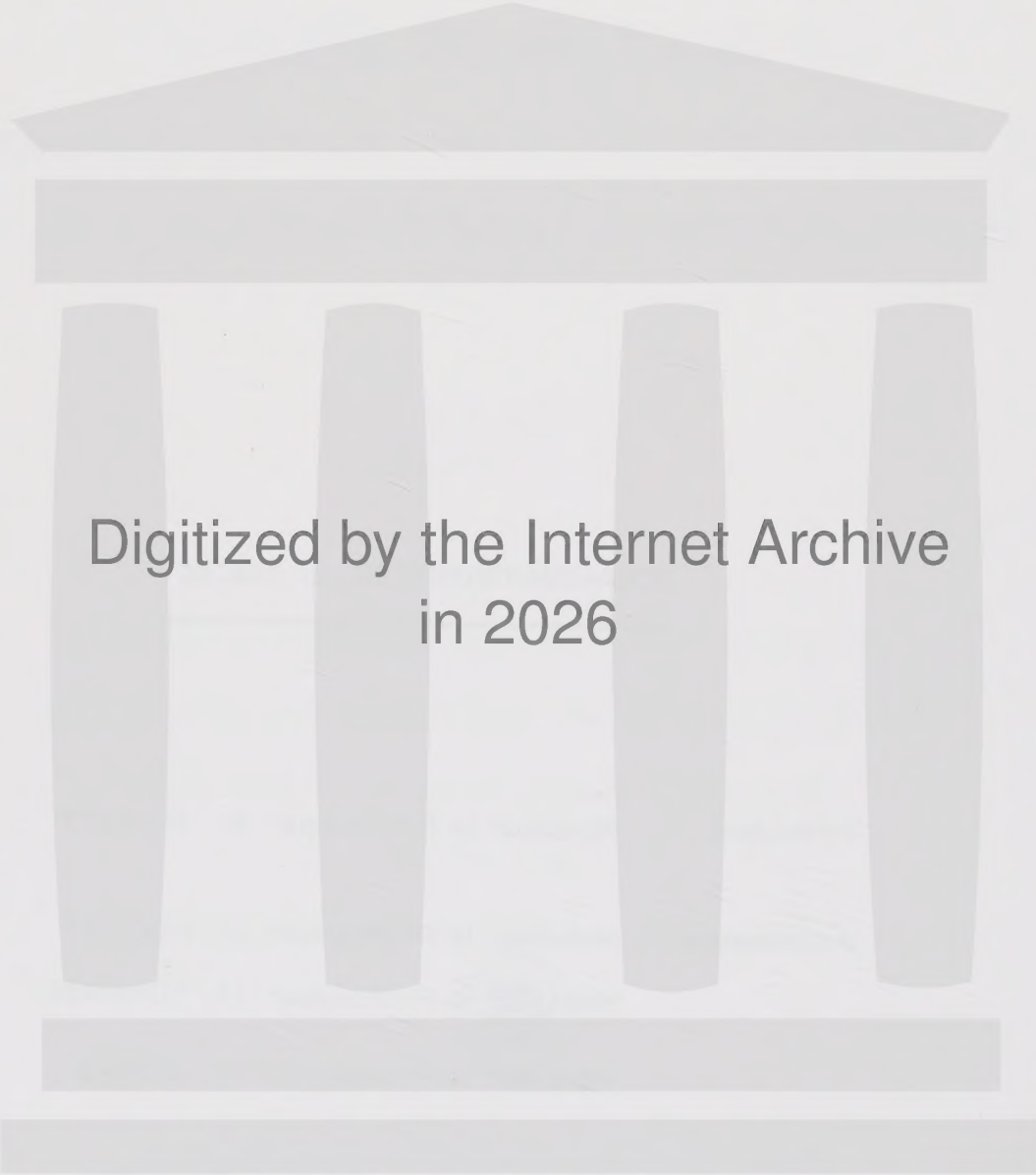
A LYON

EXAMINATEURS de la THESE

Président : Monsieur le Professeur B. SCHOTT

Assesseurs: Monsieur le Professeur J. ROBERT
Monsieur le Professeur M. TOMMASI
Monsieur le Professeur R. DUMAS

Invité : Mademoiselle le Docteur B. BADY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554205_0014

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur M. DUFAY

Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON

Secrétaire Général : M.J. RAMBAUD

=====

UNITES d'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE BLANCHE - Professeur ZECH P.

LYON NORD - Docteur MINAIRE Y. (Maître de Conférences agrégé)

SUD OUEST - Professeur NORMAND J.

=====

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD J.P. (Maître de Conférence Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Professeur MORGON A.

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.

INSTITUT REGIONAL d'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A

MATHEMATIQUES - Professeur PICARD P.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Madame VARAGNAT A. Maître Assistante

SCIENCES de la NATURE - Professeur LEMOIGNE Y.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mlle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 1 - Professeur VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 2 - Professeur GALLET
Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U.E.R. de MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLOT Geneviève

RESPONSABLE D'ENSEIGNEMENT
DE LA FACULTE ALEXIS CARREL

1er Cycle :

ANATOMIE : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

HISTOLOGIE - EMBRYOLOGIE - CYTOGENETIQUE - BIOLOGIE :
Monsieur le Professeur Christian GIROD

CHIMIE - BIOCHIMIE - STRUCTURALE : Monsieur le Docteur Claude NOFRE
Maître de Conférences Agrégé

BIOCHIMIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

MATHEMATIQUES STATISTIQUES : Monsieur le Professeur Jean SITE

PHYSIOLOGIE : Monsieur le Docteur Michel PELLET,
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Michel SCHMITT,
Maître de Conférences Agrégé

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE : Monsieur le Professeur Michel BERGER

PSYCHOLOGIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

SCIENCES SOCIALES ET ECONOMIE MEDICALE :
Monsieur le Professeur Louis ROCHE

2ème Cycle :

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI
Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de conférences Agrégé

BACTERIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

CANCEROLOGIE : Madame le Docteur CHEIX

CARDIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE
Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE CARDIAQUE : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE DIGESTIVE : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

CHIRURGIE INFANTILE : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET,
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE OSSEUSE - ORTHOPEDIQUE :
Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES
Monsieur le Docteur Jean-Jacques COMTET,
Maître de Conférences Agrégé.

CHIRURGIE VASCULAIRE : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

DERMATOLOGIE : Monsieur le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

ENDOCTRINOLOGIE ET NUTRITION: Monsieur le Docteur François BERTHEZENE
Maître de Conférences Agrégé

GASTRO-ENTEROLOGIE: Monsieur le Docteur Louis DESCOS
Maître de Conférences Agrégé

GENETIQUE GENERALE: Monsieur le Professeur Michel HERMIER

GYNECOLOGIE : Monsieur le Professeur Yves ROCHET
Monsieur le Docteur Alain BREMOND,
Maître de Conférences Agrégé

HEMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean-Jacques VIALA

HEMOBIOLOGIE : Monsieur le Docteur DECHAVANNE, Maître de Conférences Ag.

HYGIENE: Monsieur le Docteur Jean Claude MONIER, Maître de Conférences Ag.

MALADIES INFECTIEUSES : Monsieur Maurice GIROUD
Professeur Agrégé du Val de Grâce

MEDECINE EXPERIMENTALE : Monsieur le Professeur René MORNEX

MEDECINE LEGALE : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

MEDECINE DU TRAVAIL : Monsieur le Professeur Jacques BOURRET

NEPHROLOGIE : Monsieur le Professeur Bernard FRANCOIS

NEURO-CHIRURGIE : Monsieur le Docteur Georges FISCHER,
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Robert DERUTY,
Maître de Conférences Agrégé

NEUROLOGIE: Monsieur le Professeur Michel DEVIC
Monsieur le Docteur Paul TROUILLAS,
Maître de Conférences Agrégé

OBSTETRIQUE : Monsieur le Professeur René GARMIER

OPHTALMOLOGIE : Monsieur le Professeur Maurice PAUPERT-RAVAULT

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE : Monsieur le Professeur Henri MARTIN

PARASITOLOGIE : Mademoiselle le Docteur Madeleine MOJON
Maître de Conférences Agrégé

PEDIATRIE : Monsieur le Professeur René FRANCOIS
Monsieur le Docteur Louis DAVID, Maître de Conférences Agrégé

PHARMACOLOGIE: Monsieur le Docteur Jean-Claude EVREUX
Maître de Conférences Agrégé

PNEUMO-PHTISIOLOGIE : Monsieur le Professeur Roger TOURAINÉ
Monsieur le Docteur Jean-Pierre BERNARD,
Maître de Conférences Agrégé.

PSYCHOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT,
Monsieur le Docteur Michel MARIE-CARDINE,
Maître de Conférences Agrégé.

RADIOLOGIE : Monsieur le Professeur Edouard PINET,
Monsieur le Docteur Pierre BUFFARD,
Maître de Conférences Agrégé.
Monsieur le Docteur Louis CHOLLAT,
Maître de Conférences Agrégé.

RHUMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre MEUNIER.

SEMEIOLOGIE
CHIRURGICALE : Monsieur le Docteur Jacques VIGNAL,
Maître de Conférences Agrégé.

SEMEIOLOGIE
MEDICALE : Monsieur le Docteur Jacques ORGIAZZI,
Maître de Conférences Agrégé.

STOMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre DUMAS.

THERAPEUTIQUE, REEDUCATION et READAPTATION FONCTIONNELLE,
Monsieur le Docteur Michel EYSETTE,
Maître de Conférences Agrégé.

TRAUMATOLOGIE - CHIRURGIE GENERALE,
Monsieur le Docteur SPAY,
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Etienne TISSOT,
Maître de Conférences Agrégé

URGENCE
REANIMATION : Monsieur le Professeur Raymond DELEUZE,
Madame le Docteur Suzanne ESTANOVE,
Maître de Conférences Agrégé.

UROLOGIE : Monsieur le Docteur Paul PERRIN,
Maître de Conférences Agrégé.

à MON MARI.

à MA FAMILLE.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Bernard SCHOTT.

Qui nous fait le grand honneur de présider cette thèse.

Un semestre d'internat passé dans son service nous a permis d'admirer la haute qualité de son enseignement, son ouverture d'esprit à tous les progrès de la spécialité. Nous sommes fiers d'avoir été son élève.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur J. ROBERT.

Nous le remercions de nous avoir conseillé dans ce travail,
et permis de mener à bien notre étude.

Qu'il trouve ici l'expression de notre grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur M. TOMMASI.

Ses qualités d'enseignant et sa grande érudition nous ont
séduites. Nous le remercions de nous avoir guidé et de
s'être intéressé à notre travail.

Nous lui exprimons notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur R. DUMAS.

Dès le début de notre internat il nous a dirigé dans les
domaines de la neurologie et défini notre orientation.
Il nous est difficile d'exprimer si brièvement notre
reconnaissance.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre
gratitude et de tout notre attachement.

A Mademoiselle le Docteur B. BADY

Nous savons combien ce travail lui est cher,
nous espérons ne pas l'avoir déçu.

Nous sommes heureux à l'occasion de cette thèse, de
la remercier de nous avoir ouvert son laboratoire, de
découvrir l'ampleur de ses connaissances, et sa
disponibilité de tout instant.

Soyez assuré de nos sincères remerciements et de
notre profond attachement .

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

ETUDIANT HOSPITALIER.

Monsieur le Professeur DEVIC
Monsieur le Professeur Agrégé AIMARD
Monsieur le Professeur ROCHE
Monsieur le Professeur MARET
Monsieur le Professeur Agrégé MIKAELOF
Monsieur le Professeur REVOL
Monsieur le Professeur Agrégé FAVRE GILLY
Monsieur le Professeur MORNEX

INTERNE.

Monsieur le Professeur GUERRIN (Dijon)
Monsieur le Professeur BALIVET (Dijon)
Monsieur le Professeur PUTELAT (Dijon)
Monsieur le Professeur CORTET (Dijon)
Monsieur le Professeur SCHOTT
Monsieur le Professeur DUMAS (Dijon)

A Monsieur le Professeur DEVIC

Il nous a permis de découvrir la neurologie au cours de notre premier semestre d'externe. Nous le remercions de nous avoir confié ses dossiers.

A Monsieur le Professeur J. BALLIVET

Nous avons été heureuse d'avoir été son élève. Il nous a conseillé dans notre orientation. Qu'il trouve ici le témoignage de toute notre reconnaissance.

Au Docteur Pierre SOICHOT

Son aide a été précieuse au cours de notre internat. Il nous a initié aux techniques d'exploration fonctionnelle du système nerveux.

Nous espérons une future collaboration dans ce travail.

Avec toute notre amitié et notre reconnaissance.

Au Docteur Olivier GUARD

Nous l'avons connu interne à LYON. Nous le retrouvons à DIJON.

Il nous ouvre ses portes à la neuro-psychologie.

Avec toutes nos amitiés.

Au Docteur G. CHAZOT

Pour nous avoir si bien accueilli au cours de notre semestre d'interne à LYON.

PLAN de TRAVAIL

INTRODUCTION

Chapitre I - HISTORIQUE

Chapitre II - CLINIQUE

1° - MATERIEL et METHODES

2° - SYMPTOMES

- A - Syndrome neuromusculaire
- B - Signes ophtalmologiques
- C - Anomalies endocriniennes
- D - Formes cardiaques
- E - Manifestations respiratoires
- F - Manifestations digestives
- G - Manifestations urinaires
- H - Manifestations ORL
- I - Troubles des
- J - Complications obstétricales
- K - Formes infantiles

Chapitre III - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1° - ELECTROMYOGRAPHIE

2° - ETUDE RADIOLOGIQUE

3° - ETUDE BIOLOGIQUE

4° - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.

Chapitre IV - ASPECTS GENETIQUES

Chapitre V - EVOLUTION GENERALE et ACCIDENTS

Chapitre VI - ASSOCIATIONS CLINIQUES

Chapitre VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Chapitre VIII- TRAITEMENT

Chapitre IX - APPROCHES PATHOGENIQUES

CONCLUSIONS.

E R R A T A

L I R E

<u>Page</u> 13	: ligne 2 " et non pas seulement aux dystrophies musculaires progressives".
<u>Page</u> 14	: ligne 2 " 1836 au lieu de 1936".
<u>Page</u> 32	: ligne 6 : WAYNE et MAYERS en 1959 (248).
<u>Page</u> 38	: ligne 4 : colligées et non corrigées.
<u>Page</u> 41	: ligne 29 : 49 patients et non 47 patients.
<u>Page</u> 47 et suivantes:	(17 OH) et non (17 04).
<u>Page</u> 52	: ligne 21 et une freination par une charge...
<u>Page</u> 76	: ligne 1 : sont ralenties : mais les potentiels évoqués somesthésiques sont en règle normaux.
<u>Page</u> 78	: ligne 11 : chez 102 patients. Déjà suspectée par Mc DERMOT (158) en 1961, la perte des unités motrices.
	: ligne 36 : Il semble utile au lieu de inutile.
<u>Page</u> 115	: à replacer à son niveau

INTRODUCTION

Affection multisystémique, la dystrophie myotonique appartient au groupe des syndromes myotoniques et non aux dystrophies musculaires progressives. A hérédité autosomale dominante, elle est caractérisée par l'association d'une myotonie, d'une atteinte musculaire squelettique essentiellement, enfin par des manifestations extramusculaires telles que cataracte, calvitie, insuffisance gonadique, signes cardio-vasculaires et des troubles psychiques.

L'évolutivité de l'affection est variable et dépend essentiellement de l'âge de survenue des symptômes, les formes néonatales étant gravissimes.

Si la pathogénie même de la maladie est encore inconnue, la recherche d'une anomalie membranaire, commune aux différentes espèces tissulaires, peut-être par le trouble de la synthèse d'une protéine ou d'une anomalie immuno-logique, permettra-t-elle de fournir une explication à cette affection pluri-systémique.

- Chapitre I -

- HISTORIQUE -

La première description du phénomène myotonique a été probablement rapporté par Charles BELL (19) en 1936.

Cependant beaucoup d'auteurs attribuèrent aussi la première description de la myotonie à LEYDEN en 1874, à propos de la maladie de THOMSEN. ERB (1886) (72), dans sa monographie manifestait un grand intérêt pour une myotonie accompagnée d'atrophie musculaire.

Mais c'est DELEAGE (61) en 1890 qui semble rapporter la première description de la dystrophie myotonique. ROSSOLIMO (201) en 1902 considéra l'affection comme une variante de la maladie de THOMSEN et avec CURSHMAN (55) la dénommèrent myotonia atrophica.

C'est en 1909 que les précisions les plus importantes apparurent avec les travaux de STEINERT (219) BATTEN et GIBB (17). C'est la description d'un syndrome complexe caractéristique, et héréditaire familial : pour BATTEN et GIBB l'atrophie se distribuait d'abord aux muscles faciaux, puis aux masticateurs sternocleidomastoïdiens, enfin les vastes des cuisses et les dorsi-fléchisseurs des pieds. Pour STEINERT, au contraire, c'était en premier lieu une atteinte des muscles des avant-bras, de la main, puis de la face, enfin aux membres inférieurs. STEINERT donnait priorité à la myotonie, tandis que BATTEN la donnait à l'atrophie. Ils décrivèrent dans de rares cas une pseudo hypertrophie musculaire, ainsi que les premiers symptômes extramusculaires. STEINERT rapporte la première autopsie en 1906.

En 1911, l'atteinte oculaire à type de cataracte est mise en évidence par GREENFIELD (94), KENNEDY, OBERNDORF et ORMOND (176) et dans le même temps, ils décrivèrent l'atrophie testiculaire, la calvitie, la perte de poids.

En 1912, dans une revue générale CURSHMANN réunit tous les traits cliniques LEWANDOWSKY (147), HIRSHFIELD, GRUND (98) la séparent de la maladie de THOMSEN : apparition des premiers symptômes vers 20-30ans, atrophie musculaire, abolition des réflexes, cataracte, calvitie, atrophie testiculaire, impuissance, troubles vasomoteurs, atrophie générale, et perte de poids. HOFFMANN (114) pensait que cataracte et atrophie myotonique seules étaient initialement liés.

NAGELI en 1917 (172) signale l'incidence du goitre et l'insuffisance gonadique.

Chapitre I I

- C L I N I Q U E -

I° - MATERIEL et METHODES.

Le recrutement de nos observations a été effectué dans le laboratoire d'électromyographie du Dr. BADY de 1966 à 1979 à l'hôpital neurologique de LYON, soit au total 123 malades. Tous nos patients ont eu au moins un électromyogramme dans ce laboratoire. Ils ont été hospitalisés dans différents services :

- de l'hôpital neurologique : service du Professeur SCHOTT,
service du Professeur DEVIC.
- des observations nous ont été fournies par d'autres services :
Professeur GARDE, des services de pédiatrie et d'ophtalmologie,
de médecine interne.

Les renseignements complémentaires sur les arbres généalogiques des patients nous ont été fournis par le service génétique du Professeur ROBERT à l'Hôtel Dieu.

Les observations sont résumées dans les tableaux suivants (T1), les détails cliniques seront repris ultérieurement dans les chapitres correspondants.

Légende Tableau 1 - Résumé des Observations :

- A.m. averses myotoniques
- M tracé myogène
- N tracé neurogène.

Obs	Age sexeMF	Desc.	ATCD famil.	MYOTONIE	ATROPH.	S.NEURO	S.OPH	S. CARDIO
O1 F1	30ans M	?	-	+	+	+	+	+
02 F2	20ans M		+	+	+	-	+	-
03 F3	29ans M		+	+	+	+	+	-
04 F4	18ans M		+	+	+	-	-	+
05 F4	42ans M	+	-	+	+	+	+	-
06 F5	50ans M	+	+	+	+	+	+	+
07 F5	43ans M		+	+	-	+	+	-
08 F6	59ans M	+	+	+	+	+	+	+
09 F6	31ans M	-	+	+	+	+	+	-
010 F6	52ans M	+	+	+	+	+	?	+
011 F6	29ans M	-	+	+	+	+	?	-
012 F7	32ans F	+	?	+	++	+	+	-
013 F8	1 ^{re} année F		+	-	+	+	+	+
014 F8	43ans F	+	+	+	+	-	+	+
015 F8	35ans F	-	+	+	+	+	+	+
016 F8	71ans F	+	+	+	+	+	+	+
017 F8	39ans F	+	+	+	+	+	+	+
018 F9	65ans F	+	+	-	+	+	+	-
019 F9	5ans F	-	+	+	+	+	+	+
020 F10	35ans F	+	+	+	+	+	+	-
021 F10	11ans M		+	+	-	+	-	-
022 F10	8ans F		+	+	-	-	-	-
023 F10	23ans F	+	+	+	+	-	+	+
024 F11	40ans F	+	+	+	+	+	+	+
025 F12	M	?	?	-	+	-	?	+

S. ENDOCRINO	S. RESP. ORL	S. DIGEST. URO	S. CUTANES	S. OSSEUX	EMG	BIOPS.	S. HUMOR.
+	-	-	-	-	A.m. M	-	+
-	-	-	-	-	A.m.	-	-
+	-	-	-	-	A.m. M	-	+
-	-	-	-	+	A.m. M	+	+
+	-	+	+	-	A.m. M	-	+
+	+	+	+	+	A.m. M	-	+
+	+	+	+	+	A.m.	-	-
+	-	-	+	-	A.m. M	-	-
?	-	+	-	-	A.m. M	-	-
?	+	-	-	-	A.m.	+	-
?	+	-	-	-	A.m. M	-	-
+	+	+	-	+	A.m. M	+	+
-	+	+	-	+	A.m. M	+	+
-	-	-	-	-	A.m. M	+	-
-	-	+	-	+	A.m.	-	-
+	+	+	-	-	A.m. M	-	-
+	-	+	-	+	A.m. M	+	-
+	-	-	+	+	A.m. M	+	+
+	-	-	-	-	A.m. M	-	-
+	-	+	+	+	A.m. M	-	+
+	+	-	-	-	A.m. M	-	-
-	-	-	-	-	A.m.	-	-
-	-	-	-	-	?	-	-
-	-	+	+	+	A.m.	-	-
-	+	?	?	?	?	-	?

Obs	Age Sexe MF	Desc.	ATCD famil.	MYOTONIE	ATROPH.	S. NEURO	S. OPH	S. CARDIO
026 F13	M	+	-	-	+	+	+	-
027 F13	22ans F	-	+	-	+	+	-	-
028 F14	1 an F	+	-	+	-	+	+	-
029 F15	51ans F	-	+	+	+	-	?	-
030 F16	30ans M	-	+	+	+	+	+	-
031 F16	34ans M	-	+	+	+	+	+	-
032 F17	43ans F	-	+	+	-	+	+	-
033 F18	48ans M	-	-	+	+	+	+	+
034 F19	1 an F	-	+	-	+	+	-	-
035 F19	29ans F	+	+	+	+	-	+	-
036 F20	F	+	+	+	-	+	+	-
037 F20	41ans M	+	+	+	-	+	+	+
038 F20	40ans M	-	+	+	+	+	+	-
039 F21	42ans M	+	+	+	-	-	+	-
040 F21	38ans F	-	+	+	+	+	+	-
041 F21	35ans F	-	+	+	+	+	+	-
042 F22	45ans M	-	-	+	+	+	+	+
043 F23	43ans M	+	+	+	+	-	+	-
044 F24	20ans F	-	+	+	-	-	+	?
045 F24	30ans F	+	+	+	-	-	?	+
046 F24	58ans M	+	+	+	+	-	?	+
047 F25	11ans F	-	+	+	+	+	+	-
048 F26	33ans M	-	+	+	+	-	+	-
049 F26	56ans F	-	+	+	+	+	+	-

S. ENDOCR.	S. RESP. ORL	S. DIGEST URO	S. CUTAN.	S. OSSEUX.	EMG	BIOPS.	S. HUMOR.
-	+	-	-	+	A.m. M	+	-
-	-	-	-	-	A.m.	-	-
-	-	+	+	-	A.m. M	-	-
-	-	-	+	-	A.m. M	-	-
+	-	-	+	-	A.m. N	-	-
+	+	-	+	+	A.m. M	-	+
+	+	-	+	-	A.m.	-	+
-	+	-	-	-	A.m. M	+	+
-	+	+	-	+	N	-	+
+	+	-	-	-	A.m.	-	-
+	-	-	-	-	A.m.	-	-
+	-	-	-	?	A.m.	-	?
+	-	+	-	+	A.m. M	+	+
-	-	-	-	?	A.m.	-	?
+	-	-	+	+	A.m. M	+	+
+	+	-	+	-	A.m. M	+	+
+	+	-	+	-	A.m.	+	-
+	+	-	+	?	A.m.	-	?
-	-	-	-	?	?	-	?
-	-	-	-	?	?	-	?
-	+	-	-	?	A.m. M	-	?
-	-	-	-	-	A.m. M	+	+
-	+	-	-	?	A.m.	-	?
-	-	+	-	?	A.m. M	-	-

Obs	Age Sexe MF	Desc.	ATCD fam. l.	MYOTONIE	ATROPH.	S.NEURO	S.OPH.	S.CARDIO
050 F27	37ans M	-	-	+	+	+	+	-
051 F28	34ans M	-	-	+	+	+	?	-
052 F29	22ans F	-	+	+	-	+	?	?
053 F29	27ans M	-	+	+	+	+	?	+
054 F29	? F	+	+	+	+	+	+	+
055 F30	37ans M	+	+	+	+	+	+	?
056 F30	47ans M	+	+	+	+	-	+	-
057 F30	46ans F	-	+	+	+	+	+	+
058 F31	36ans M	-	+	+	+	+	+	+
059 F32	? F	+	+	+	+	+	+	+
060 F33	25ans F	+	?	+	+	+	+	+
061 F34	42ans F	+	+	+	-	+	?	-
062 F35	42ans F	-	+	+	+	-	?	-
063 F36	19ans M	-	+	+	+	+	+	+
064 F37	38ans F	+	-	+	+	+	+	-
065 F37	12ans F	-	+	-	-	-	?	+
066 F38	74ans M	-	-	+	+	+	+	+
067 F39	36ans F	-	+	+	+	+	+	+
068 F40	17ans F	-	?	+	-	+	+	-
069 F40	19ans F	-	?	+	-	-	+	-
070 F41	46ans F	+	+	+	+	+	+	+
071 F42	22ans M	-	+	+	-	+	-	-
072 F43	46ans M	-	-	+	+	+	+	+
073	22ans F	-	+	+	-	+	+	-
074 F44	20ans F	-	+	+	+	+	+	-

S.ENDOCR.	S.RESP. ORL	S.DIGEST URO	S.CUTAN.	S.OSSEUX	EMG BIOPS.	S.HUMOR.	
+	+	-	+	-	A.m. M	+	-
-	-	-	-	?	A.m. M	-	+
-	-	-	-	?	A.m. M	-	?
-	-	-	-	?	A.m. M	-	?
-	+	-	-	?	A.m. M	-	?
-	-	-	-	?	A.m.	-	?
-	-	-	-	?	A.m.	-	?
-	+	-	+	+	A.m.	-	+
+	-	-	+	+	A.m. M	+	+
-	+	-	+	?	A.m. M	-	+
+	+	-	-	?	A.m. M	-	?
+	-	-	-	?	A.m. M	-	?
+	-	-	-	?	A.m. M	-	?
-	-	-	-	?	A.m.	-	?
-	+	-	-	+	A.m.	-	+
-	-	-	-	?	suspect	-	-
+	+	+	-	-	A.m. M	+	+
+	-	-	-	+	A.m. M	+	+
+	-	-	-	+	A.m.	+	+
+	-	-	-	?	A;m.	+	?
-	-	+	-	?	A.m.	-	?
+	-	+	+	+	A.m. M	+	-
+	-	-	+	+	A.m. M	-	+
+	+	-	-	+	A.m. M	-	+
-	-	-	-	?	A.m.	-	?

Obs	Age Sexe MF	Desc.	ATCD famil.	MYOTONIE	ATROPH.	S.NEURO	S.OPH.	S.CARDIO
Q75 F45	10ans M	-	+	+	+	+	+	-
076 F45	40ans F	+	+	+	+	+	+	+
077 F46	22ans F	-	+	+	+	+	+	-
078 F47	61ans M	+	+	+	+	+	+	+
079 F47	31ans F	+	+	+	+	-	-	?
080 F48	66ans F	+	?	+	+	+	+	-
081 F49	47ans M	-	+	+	-	+	+	-
082 F50	48ans F	-	+	+	-	+	+	+
083 F51	48ans F	+	+	+	+	-	+	-
084 F52	29ans M	-	+	+	+	+	+	-
085 F53	44ans F	+	+	+	+	+	+	-
086 F54	14ans M	-	+	+	+	+	-	+
087 F54	44ans M	+	+	+	+	+	+	+
088 F55	25ans M	-	+	+	+	+	+	+
089 F56	60ans F	+	+	+	+	+	+	+
090 F57	39ans P	+	?	+	+	+	+	-
091 F58	29ans F	-	+	+	+	+	+	+
092 F59	34ans M	-	-	+	+	+	+	-
093 F60	33ans M	-	+	+	+	+	+	+
094 F60	31ans M	-	+	+	+	+	+	-
095 F60	27ans F	-	+	+	+	+	+	-
096 F61	40ans M	-	+	+	+	-	+	?
097 F62	70ans F	+	+	-	+	-	?	?
098 F63	31ans F	+	-	+	+	-	+	?
099	22ans F	-	+	+	+	+	?	+

S.ENDOCR.	S.RESP. ORL	S.DIGEST URO	S.CUTAN.	S.SSEUX	EMG	BIOP.	S.HUMOR.
+	-	-	-	+	A.m. M	+	+
+	-	+	-	+	A.m. M	+	+
+	+	-	-	-	A.m. M	+	+
-	+	-	-	+	A.m. M	-	-
?	+	-	-	?	A.m.	-	?
-	+	-	-	-	A.m. M.	+	+
+	-	+	+	+	A.m. N	-	-
+	+	-	-	+	A.m. N	+	+
+	+	-	+	+	A.m. N	-	-
+	-	-	-	+	A.m. M	+	+
-	-	+	+	+	A.m. M	-	+
-	+	+	-	-	A.m.	-	+
+	+	-	+	+	A.m. M	-	+
+	+	+	-	?	A.m. M	+	-
+	+	+	+	+	A.m. M	+	+
+	+	+	-	+	A.m. M	+	+
+	-	-	-	+	A.m. M	+	+
+	-	+	+	+	A.m. M	+	+
+	+	+	+	+	A.m. M	+	+
?	+	-	-	?	A.m. M	-	?
+	+	+	+	+	A.m. M	+	+
?	-	-	-	+	A.m. M	-	?
?	-	-	-	?	A.m. M	-	?
?	-	-	-	?	A.m. M	-	?
+	+	+	-	+	A.m.	-	?

Obs	Age Sexe M F	Desc.	ATCD famil.	MYOTONIE	ATROPH.	S.NEURO	S.OPH.	S.CARDIO
0100 F64	36ans F	+	+	+	+	+	+	-
0101 F65	38ans F	+	+	+	+	+	?	+
0102 F66	15ans M	-	+	+	-	+	+	-
0103 F67	54ans M	+	+	+	-	-	?	?
0104 F68	16ans M	-	+	+	-	-	?	-
0105 F68	54ans F	+	+	+	+	-	+	-
0106 F69	40ans F	-	+	+	-	+	-	?
0107 F70	38ans F	-	+	+	+	-	?	-
0108 F71	37ans M	+	+	+	+	-	+	-
0109 F72	48ans M	+	+	+	+	+	-	-
0110 F73	27ans F	-	+	+	+	+	+	-
0111 F74	48ans F	+	+	+	+	+	+	+
0112 F75	36ans M	-	+	+	+	+	+	-
0113 F76	31ans M	-	+	+	+	-	+	+
0114 F76	64ans M	+	+	+	+	-	+	-
0115 F77	37ans M	-	+	+	+	+	+	-
0116 F78	28ans F	-	+	+	+	+	+	-
0117 F79	50ans M	+	+	+	+	+	+	-
0118 F80	34ans F	-	+	+	+	+	+	+
0119 F80	18ans M	-	+	+	+	-	+	+
0120 F81	46ans M	-	+	+	-	-	+	+
0121 F82	24ans M	-	+	+	+	-	+	-
0122 F82	68ans M	+	+	+	+	-	+	-
0123 F83	45ans F	-	-	+	+	+	+	+
TOTALUX		50	101	114	99	88	95	47

S.ENDOCR.	S.RESP ORL	S.DIGES† URO	S.CUTAN.	S.OSSEUX	EMG	BIOPS.	S.HUMOR.
+	-	+	-	+	A.m. M	-	-
?	+	-	-	-	A.m. M	-	?
+	-	-	-	+	A.m. M	-	+
+	+	-	+	+	A.m.	-	?
+	+	-	-	?	A.m.	-	?
-	-	-	-	+	A.m. MN	+	+
?	-	-	-	?	A.m. MN	-	?
+	+	-	-	?	A.m.	-	?
?	-	-	-	?	A.m.	-	?
?	+	-	+	?	A.m. MN	-	?
-	-	-	-	+	A.m. N	+	+
-	-	-	-	+	A.m.	+	-
+	+	-	+	+	A.m. M	+	+
+	+	-	-	+	A.m. M	+	+
+	+	+	-	+	A.m.	-	+
+	-	-	+	+	A.m. M	-	+
+	-	-	-	+	A.m. N	-	+
+	+	-	+	-	A.m. M	-	-
+	-	+	-	+	A.m.	+	+
+	+	+	+	+	A.m.	+	+
+	-	+	-	+	A.m.	+	+
?	-	-	-	?	A.m.	-	-
?	-	-	+	?	A.m.	-	-
+	-	+	-	?	A.m.	+	+
67	52	35	37	52		44	53

II° - SYMPTOMES

Dans sa forme habituelle, la maladie se révèle chez l'adulte jeune de manière lente, progressive. Les manifestations extramusculaires sont multiples, ce qui représente une particularité dans le groupe des maladies musculaires.

A - LE SYNDROME NEURO-MUSCULAIRE

1° - La maladie musculaire :

La présentation générale du malade est si particulière qu'elle est souvent évocatrice du diagnostic. Le patient a un aspect las, inexpressif, les paupières ptosées, le port de tête difficile, la démarche pesante. Une poignée de main peut affirmer le diagnostic.

Très souvent l'affection débute par une sensation de faiblesse au niveau des mains, des membres inférieurs, gênant dans le port d'objets lourds et la marche. Plus rarement, il s'agit de douleurs lombaires avec parfois irradiation sciatique. L'atteinte musculaire est diffuse, et celle des muscles squelettiques est caractérisée par la myotonie et l'atrophie.

Parmi nos 123 observations les modes de début de la maladie ont été les suivants :

- myotonie : 63 cas, 50,8%
- troubles de la marche : 18 cas, 14,5%
- diminution de force musculaire : 18 cas, 14,5%
- amyotrophie : 17 cas, 13,7%
- atteinte congénitale : 6 cas, 4,8%
- douleurs : 6 cas, 4,8%
- manifestations ophtalmologiques : 2 cas, 1,6%

La myotonie est un trouble de la décontraction musculaire, qui est différée, plus lente que normalement. Ce symptôme serait dû à une hyperexcitabilité des fibres musculaires par trouble de la perméabilité membranaire. Cette myotonie s'exprime sous 3 aspects :

+ active : lors de la flexion des doigts, réalisant la main d'accapareur de Grasset, au démarrage de la marche avec des chutes " comme une statue", à l'occlusion forcée des yeux réalisant le pseudo signe de De Graefe, ou lors de la mastication. Elle est indolore, s'atténue à la répétition du geste, est accrue par le froid. Elle nécessite une

contraction d'une certaine intensité, la topographie en est variable, et gêne peu ou pas pour les petits mouvements fins. Enfin elle apparaît rarement avant l'âge de deux ans (AICARDI). (3)

+ provoquée ou mécanique lors de la percussion des masses musculaires. Elle peut-être recherchée au niveau des éminences thénar et hypothénar où apparaît un bourrelet musculaire, puis une décontraction lente, ou au niveau de la langue qui se marque d'un sillon large et profond au point de percussion. Elle est plus précoce que la myotonie active, peut apparaître avant l'âge de deux ans, et n'est pas à confondre avec le myoœdème.

L'atteinte du tronc, de la paroi abdominale est plus rare mais la respiration peut être bloquée au cours d'un effort de toux ou d'éternuement. Son importance est variable; soit invalidante formulant la plainte essentielle du patient qui est gêné pour marcher, manger... soit minime étant une découverte d'examen. Elle diminue, voire disparaît dans les territoires où l'atrophie progresse. La myotonie est souvent moins intense que dans le THOMSEN et réalise rarement le motif de consultation du patient.

+ la myotonie électrique décrite pour la première fois par ERB en 1886(72) puis HUET a été précisée par BUCHTHALL et CLEMMENSEN en 1941 (31). Les salves myotoniques enregistrées en E.M.G. de détection confirment le diagnostic clinique. Elles sont parfois mises en évidence bien avant que la myotonie n'ait atteint un stade d'expression clinique active ou mécanique.

Ainsi de la conjonction de ces trois aspects de myotonie se dégage le concept de MYOTONIE VRAIE, que l'on oppose aux pseudo-myotonies cliniques ou électriques.

Dans nos observations, la myotonie s'est manifestée de la manière suivante

- mode de début : 64 cas, 50,8%
- myotonie mécanique : 103 cas, 83,06%
- myotonie active : 106 cas, 85,5%
- absence de myotonie clinique; 6 cas, soit 4,8%. Dans ces cas particuliers, il faut noter l'âge des patients :

Obs. 13 : inférieur à 1 an

Obs. 18 : 65 ans

Obs. 27 : inférieur à 1 an

Obs. 34 : inférieur à 1 an

Obs. 65 : 12 ans

Obs. 97 : 70 ans

Nous confirmons que la myotonie clinique est rarement vue avant l'âge de deux ans, ou lorsque l'atrophie est importante. Cependant la myotonie électrique est presque toujours présente, 98,4%, sauf dans l'observation 34 où le tracé est myogène et l'observation 65 où le tracé est dit " suspect ".

L'atrophie dont la première description a été donnée par BATTEN et GIBB (17) est remarquable par sa topographie et sa symétrie; atteinte surtout des muscles faciaux, des masticateurs, des sternocleidomastoïdiens, des vastes des cuisses, et des fléchisseurs dorsaux des pieds. Pour STEINERT (219) les muscles des avant-bras étaient les premiers atrophiés. En fait, le degré de progression de l'atrophie est extrêmement variable.

Ainsi dans notre série personnelle, l'étude de l'atrophie musculaire est la suivante :

- début de l'affection par une atrophie : 17 cas, 13,7% -
- atrophie des mains et avant-bras : 49 cas, 39,5% -
- atrophie des membres inférieurs : 77 cas, 62,1% -
- atrophie des muscles cervicaux : 77 cas, 62,1% -
- atrophie des muscles peauciers du visage : 71 cas, 57,2% -
- atrophie diffuse et des ceintures : 30 cas, 24,19% -
- absence d'atrophie : 8 cas, 6,45% -
- pseudohypertrophie : 3 cas, 2,41% -

Au niveau du visage, il existe un déficit des orbiculaires des paupières, des élévateurs de la paupière supérieure source de ptosis ou d'occlusion incomplète de l'oeil. Les orbiculaires des lèvres déficitaires provoquent un évertement des lèvres, une faiblesse de la moue. La diplégie faciale est fréquente dans les formes néonatales. L'atrophie des masséters et des muscles temporaux entraîne une excavation des fosses temporales avec saillie des arcades zygomatiques, accentuant l'impression d'allongement, d'émaciation du visage ainsi que le trouble articulaire.

Au niveau des masses musculaires cervicales, les sternocleidomastoidiens sont très précocement et fréquemment atteints. La tête devient ballante, difficile à porter. Le relief musculaire n'est plus palpable au cou.

Au niveau des membres se sont les extrémités distales qui sont électivement atteintes. Les muscles de la loge antéroexterne de la jambe sont

presque toujours touchés et il apparaît un steppage bilatéral. Le triceps sural est concerné à un moindre degré. L'atrophie quadricipitale prédominant sur les vastes cruraux n'est pas rare, s'accompagnant parfois de crampes douloureuses. Bien que classiquement la ceinture pelvienne ne soit pas touchée (TOME et FARDEAU 234), nous avons personnellement relevé une dizaine de cas où il existait une atrophie de la musculature lombaire et pelvienne avec scoliose ou hyperlordose. Au niveau des membres supérieurs ; l'atrophie est souvent en manchettes, atteinte des fléchisseurs, des extenseurs des doigts et des petits muscles de la main. Les muscles de la ceinture scapulaire sont longtemps conservés, tout au moins dans notre série.

Au niveau du thorax et de l'abdomen, ce sont surtout les muscles abdominaux qui sont touchés, avec ptose abdominale, relâchement des grands droits, hernies inguinales, crurales ou ombilicales fréquentes.

Sauf dans les cas où une pseudohypertrophie musculaire a été signalée, (déjà notée par ADIE et GREENFIELD) (2) le muscle atrophique a une consistance plutôt flasque, non scléreuse. Nous n'avons pas d'explication de ces formes hypertrophiques qui peuvent se voir au début de l'affection chez l'enfant ou chez l'adulte et que l'on retrouve parfois dans toute une famille (famille 40).

L'atrophie musculaire précède souvent le déficit, bien que les territoires soient identiques. Il n'y a pas de corrélation nette entre le degré d'atrophie et la gravité du déficit, cependant lentement le patient s'achemine vers une réduction de ses forces, steppage, difficultés pour marcher, monter les escaliers, pour le maniement d'objets usuels. Le visage devient de plus en plus inexpressif, la voix monotone, nasonnée, faible, et la tête chute en avant. A un degré extrême, le malade devient grabataire, réceptif aux atteintes infectieuses, si d'autres complications en particulier cardiaques n'en ont pas précipité l'évolution.

2°- Les signes neurologiques associés :

Alors que l'abolition des réflexes idiomusculaires n'est noté que dans 19 cas (15,32 %) dans notre série et à un stade tardif de la maladie, on constate beaucoup plus souvent une diminution ou abolition de réflexes ostéotendineux.

Ainsi pour STEINERT, la diminution ou l'abolition des réflexes ostéotendineux, quelques troubles sensitifs objectifs des membres inférieurs et parfois un signe de Romberg signifiaient une atteinte des

cordons postérieurs dans cette affection, la discussion reste ouverte sur l'origine myogène ou neurogène des troubles. On a pu même dire que la dystrophie myotonique était la plus neurogène des myopathies.

Pour notre part, nous n'avons jamais retrouvé de signes sensitifs, mais les anomalies suivantes ont été constatées :

- . abolition des réflexes idiomusculaires : 19 cas, 15,32%.
- . aréflexie diffuse : 28 cas; 22,58%.
- . aréflexie des membres inférieurs: 26 cas, 6,45%.
- . diminution globale des réflexes ostéotendineux: 16 cas, 12,9%.

L'examen neurologique s'est révélé normal dans 28 cas, soit 22,58%, mais d'autres signes étaient notés :

- . diminution du quotient intellectuel : 31 cas, 25%.
- . troubles du caractère : 12 cas, 9,67%.
- . troubles du sommeil : 5 cas, 4,03%.
- . épilepsie : 3 cas, 2,41%.
- . syndrome pyramidal : 1 cas.
- . syndrome cérébelleux : 1 cas.

La déficience intellectuelle était déjà signalée à la fin du 19^e siècle par HOFFMANN en 1896 (114). MAAS et PETERSON en 1937 (153) constatent que la diminution du quotient intellectuel n'est pas constante: sur 17 patients retardés mentaux, ils notent que dans 6 cas les performances ont été normales à l'école, et donc une apparition tardive du déficit mental. WAITON et NATTRAS en 1954 sur 8 patients observent 3 démences précoces, 3 cas d'altération de la mémoire et de l'intellect et l'examen anatomopathologique aurait montré des cerveaux subnormaux. ROSMAN (200) sur 4 cas autopsiés observe une réduction de poids à 1,2 kg en moyenne, des anomalies pathologiques morphologiques avec atrophie des lobes frontaux et occipitaux et dans un cas, une diminution importante du lobe pariétal, sans aucun signe d'atrophie de type Alzheimer. Il note une pachygyrie dans deux cas et un désordre de l'architecture corticale: faible lamination, hétérotopies neuronales, et pense qu'il existe un parallélisme entre degré d'atteinte musculaire et degré d'atteinte mentale. Cette atteinte intellectuelle ne se retrouve pas ou peu dans les autres maladies musculaires.

Ainsi le déclin mental peut survenir à un âge variable, selon certains auteurs, le désordre du développement cortical pourrait apparaître durant la vie foetale.

Des inclusions cytoplasmiques dans la plupart des cellules nerveuses thalamiques sont probablement responsables du déclin mental (démence thalamique) pour CULEBRAS (53).

La pratique d'examens en particulier d'E.E.G. a permis de constater des anomalies de tracés rattachables à un trouble du système nerveux central. WAYNE et MAYERS en 1959 () sur 57 dystrophies musculaires, dont 21 adultes et 36 enfants trouvent des anomalies dans 17 cas . BARWICK (16) regroupe plusieurs myopathies héréditaires dont 18 dystrophies myotoniques, d'âge moyen 45 ans. Le pourcentage des anomalies est de 61 % dans cette affection contre 20 % chez les adultes témoins :

- augmentation modérée de l'activité thêta dans les régions postérieures et au vertex : 3 cas.
- augmentation excessive de l'activité thêta ou delta, ou les deux, ou prépondérance d'un rythme inférieur à 8 c/s. : 6 cas.
- décharges rythmiques localisées : 2 cas.

Ces anomalies enregistrées peuvent être aussi rapportées aux perturbations anatomiques ou métaboliques, aux troubles du sommeil parfois observés dans cette maladie. Personnellement, nous avons 5 cas où il existe des troubles du sommeil avec dans deux cas une discussion de narcolepsie sans cataplexie.

Obs. 3 : 29 ans, l'affection débute par une myotonie à l'âge de 19 ans, le patient souffre d'hypersomnie et l'enregistrement du sommeil note une diminution du stade IV et une diminution du sommeil paradoxal.

Obs. 55: vu pour la première fois à l'âge de 37 ans, l'atteinte est familiale La narcolepsie serait véritable mais sans cataplexie.

Obs. 57: soeur du précédent, vu à 46 ans, alors que la myotonie a débuté à l'âge de 15 ans. Il existe aussi une narcolepsie sans cataplexie.

Obs. 86: vu à l'âge de 14 ans avec un tableau typique. Le père, non examiné, était atteint et présentait des troubles du sommeil. Son fils présente des accès de sommeil diurnes, mais l'E.E.G. est normal.

Obs. 119: vu pour la première fois à 18 ans, le faciès est typique. La scolarité est difficile avec des troubles de la mémoire. L'E.E.G. de sommeil objective un endormissement sans transition, directement en sommeil paradoxal la journée, alors que la nuit, il existe une diminution du sommeil paradoxal.

L'hypersomnie dans cette dystrophie est bien connue. Décrite par ROHRER en 1916 (197) et THOMASEN en 1948 (230), elle est à nouveau signalée par PHEMISTER et Col. (184) en 1961. Certains sujets se plaignent d'assoupissements plus ou moins contrôlés, surtout lors d'une baisse d'attention. On ne peut parler que de pseudonarcolepsie, car il n'existe pas de cataplexie tout comme dans nos observations, et il n'y a pas réellement de vagues de sommeil irrésistibles. On peut seulement noter une hypersomnie. Enfin, sur le trop petit nombre d'E.E.G. pratiqués dans notre série, nous ne pouvons pas évaluer des anomalies significatives.

Des études précises en 1977 ont été effectuées par LEYGONIE-GOLDEN BERG (146) et coll. sur 15 patients. L'enregistrement E.E.G. de jour et de nuit a été couplé à l'étude de la respiration. Ils ont mis en évidence :

- des troubles de la vigilance et du sommeil: les troubles de la vigilance diurne sont fréquents avec tendance au long sommeil nocturne. Il existe quelques éléments narcoleptiques à type de raccourcissement de la première phase des mouvements oculaires, une abolition du tonus musculaire pendant la veille, une hypersomnie en sommeil paradoxal, mais pas d'épisodes cataplectiques, ni d'hallucinations hypnagogiques. Or narcolepsie et hypersomnie en sommeil paradoxal sont probablement à hérédité dominante autosomale. L'abolition précoce, dès le début du sommeil, de l'activité E.M.G. du menton, retrouvée chez tous les patients peut sembler paradoxale dans la dystrophie où la décontraction musculaire est difficile. S'agit-il d'un défaut central ? une atteinte du locus coeruleus ? ou de la formation réticulaire inhibitrice ?
- des troubles des fonctions respiratoires: insuffisance respiratoire, anomalie des gaz du sang. Existe-t-il une diminution de la sensibilité des centres respiratoires au CO₂ ?

Dans 3 cas, nous avons noté des crises comitiales. L'observation 77 est celle d'une jeune fille de 22 ans, dont l'atteinte est typique. Elle possède trois frères et soeurs encéphalopathes, la mère serait atteinte. Il existe une comitialité grand mal depuis le jeune âge, associée à une débilité mentale, le quotient intellectuel global étant seulement de 64.

Dans les deux autres observations, il s'agissait seulement de crises occasionnelles (Obs. 91-92). L'association épilepsie-dystrophie myotonique est ici une coïncidence et non un trait possible de la maladie.

Enfin, nous rapportons deux observations: l'une avec un syndrome cérébelleux, l'autre avec un syndrome pyramidal apparu après un coma par arrêt cardio-respiratoire au cours d'une intervention (Obs.80 et 60).

Les troubles caractériels sont fréquents, 12 cas, il s'agit d'agressivité ou de syndrome dépressif, en dehors de toute déficience intellectuelle.

Une manifestation non négligeable sur le plan neurologique est la diminution ou l'abolition des réflexes ostéotendineux en dehors de toute pathologie sensitive. Parmi les myopathies, cette atteinte est assez typique du Steinert. Ceci pourrait être dû à des anomalies morphologiques des fibres nerveuses terminales, en particulier dans les territoires atrophiques et l'on sait également qu'il existe des anomalies des fibres fusoriales dans le muscle lui-même. Est-ce là l'explication ? Ces constatations apportent un argument aux hypothèses concernant une atteinte du système nerveux périphérique dans la dystrophie myotonique. Il est intéressant de noter que la suppression des réflexes ostéotendineux est ici plus fréquente que celle des idio musculaires, ce qui peut-être paradoxal pour une maladie musculaire.

B - LES SIGNES OPHTALMOLOGIQUES -

Le rôle de l'ophtalmologiste dans cette affection est important, il permet de découvrir ou de confirmer la maladie.

Anciennement décrites, les atteintes ophtalmologiques de la maladie de Steinert sont dominées par l'apparition de la cataracte à laquelle deux grands noms se sont attachés, ceux de FLEISCHER et de VOGT (81).

Ces manifestations sont vues à des âges différents de la maladie, rares chez l'enfant, elles peuvent être cependant la seule manifestation au cours du phénomène d'antéposition.

1° - l'atteinte du cristallin.

Trois types de cataracte endocrinienne ou pathologique sont décrites :

- . Type FLEISCHER : débute par un trouble du pôle postérieur du cristallin au niveau de la corticale, réalisant un aspect en étoile grisâtre dense. L'écorce antérieure de la lentille peut aussi présenter cette disposition stellaire. De petites opacités punctiformes d'un blanc grisâtre siègent dans les couches antérieure et postérieure mais respectent toujours le centre du cristallin.
- . Type VOGT : des ponctuations colorées, vertes ou rouges, plus rarement jaunes ou bleus sont observées toujours au niveau de la corticale avec le noyau indemne.

- . Type MIXTE : tous les auteurs BURIAN (35) BABEL(8) CALMETTES (38) retrouvent une atteinte cristallinienne constante à partir de l'âge de 10 ans, bilatérale, qui devient mûre vers 40 ans. La pathogénie de cette atteinte reste obscure; pour beaucoup, il s'agit d'une cataracte endocrinienne mais les patients n'ont pas toujours une atteinte endocrinienne patente et ce, d'autant plus que l'atteinte du cristallin intervient dans le phénomène d'antéposition. D'autre part, de tels aspects ne sont pas pathognomoniques. S'agit-il d'une abiotrophie du neuroectoderme ?

Des études ultrastructurales en microscopie électronique de ces cataractes mettent en évidence les anomalies suivantes :

- prolifération de cellules épithéliales allongées s'étendant en profondeur dans les couches profondes capsulaires prééquatoriales.
- un excès d'inclusions fibrillaires.
- épithélium sous capsulaire: vacuoles acqueuses, augmentation de la quantité de gouttelettes lipidiques, rares cellules pycnotiques.
- dans la zone sous capsulaire profonde : vacuoles contenant des fragments de membranes multilaminés.
- l'aspect polychrome serait dû à un phénomène d'interférence en raison de multicouches plutôt qu'un effet dû aux cristaux de cholestérol.

Un examen simple tel que celui pratiqué sous bonne dilatation à la lampe à fente permet de retrouver les lésions sus-décrites.

2° - les atteintes rétiniennes .

De découverte plus récente, elles sont signalées par GODTFREDSEN en 1949 (91) qui décrivait des papilles pâles, avec artères rétrécies, pigmentation périphérique le long des vaisseaux. JUNGE (131) souligne encore ces anomalies en 1966 . BABEL fait les constatations suivantes (8) :

- la rétine périphérique est le siège de petits amas pigmentaires ronds ou étoilés diffus.
- une fibrohyalinose importante et diffuse du réseau vasculaire rétinien terminal, pouvant expliquer l'atrophie des couches internes de la rétine périphérique.
- une atrophie rétinienne équatoriale et périphérique atteignant surtout la couche plexiforme interne et celle des cellules ganglionnaires.

- une atrophie choroidienne de type dégénérescence en pavé, essentiellement périphérique.
- une dégénérescence maculaire avec des pigments en larges stries dans les couches profondes de la rétine.

BURIAN (35) souligne des anomalies de la région maculaire avec un aspect brumeux de la rétine, parfois ridé et une perturbation pigmentaire d'aspect panaché, bigarré, radié, plus ou moins près de la fovéa.

La fluorographie n'apporta pas de renseignements complémentaires. Les fonctions rétinienne sont relativement peu perturbées; l'acuité visuelle est conservée, légère dyschromatopsie acquise. JUNGE (131) dans une série de 52 cas retrouve 82 % d'anomalies du champ visuel à type de rétrécissement concentrique. La vision des couleurs est normale.

Le déficit électrophysiologique constant porte à la fois sur les réponses photopiques et scotopiques, indiquant des lésions rétinienne étendues. Dans l'adaptation à la lumière le tracé est aplati, les potentiels oscillatoires sont diminués ou abolis, la réponse à la stimulation rouge est très faible ou nulle, le temps de latence de l'onde b1 augmenté. Après adaptation à l'obscurité, l'amplitude de l'onde b est très diminuée. A ce propos, il semble exister une discordance entre la réponse obtenue à l'E.R.G. et les anomalies anatomopathologiques : en effet, l'onde b2 explorerait les cellules visuelles à bâtonnets et la jonction entre celles-ci et les cellules bipolaires, alors que les anomalies constatées anatomiquement concernent les cellules ganglionnaires et les cellules bipolaires, l'état des cellules visuelles étant relativement conservé.

3° - Les autres atteintes sont plus discrètes.

- atteintes des paupières et des conjonctives sous forme de ptosis, d'énophtalmie, de blépharite séborrhéique.
- cornée, kératite, dystrophie épithéliale.
- muscles extrinsèques : diminution de l'amplitude des mouvements oculaires dans toutes les directions, exophories, paralysies oculomotrices, strabismes.
- la pression intraoculaire est souvent remarquablement basse. HOUBERT et BABEL (118) estiment que la fibrose du système vasculaire peut être responsable d'une hyposécrétion de l'humeur aqueuse et donc d'une hypotonie intraoculaire.
- la pupille myotonique est assez rare.

- des anomalies de la vascularisation de l'iris ont été décrits par STERN (220) au cours d'angiographie fluoresceinique chez 49 patients; extravasation fluorosceine, avec " coques " vasculaires, fuite de fluorosceine en points chauds, larges fuites depuis l'arcade capillaire et diffusion périphérique.
- diminution des sécrétions lacrymales.

104 de nos patients ont eu un examen ophtalmologique :

Cataractes 88 = 84,6%	Age moyen 36 ans	Age minimum 10 ans	Unilatérale 4	Bilatérale 84
Ptosis 30 = 28,8%			4	26

Strabismes : 4 cas.

Diplôpies : 4 cas.

Nystagmus : 1 cas.

Décollement de rétine : 3 cas.

C - LES ANOMALIES ENDOCRINIENNES.

STEINERT a été le premier, dès 1909, à attirer l'attention sur les aspects endocriniens de la dystrophie myotonique. Il notait déjà la fréquence du goître et de l'atrophie gonadique. NAEGELI en 1917 (172) commenta l'incidence du goître, et VOGT en 1921 (244) confirmait l'atteinte gonadique masculine et la ménopause précoce chez la femme. Puis GREENFIELD en 1923 (94) décrivait des anomalies probables de la sphère hypophysaire et des glandes surrénales. CAUGHEY et BROWN (44) en 1950 rapportent des anomalies endocriniennes chez 9 patients dont 5 cas d'atrophie gonadique, 3 cas de troubles du métabolisme hydrocarboné et quelques anomalies thyroïdiennes. Il était ainsi suggéré un défaut endocrinien majeur.

Nous décrivons successivement les atteintes endocriniennes suivantes :

- troubles du métabolisme hydrocarboné,
- troubles de la sphère thyroïdienne,
- troubles de l'axe hypophysio-surrénalien.

1° - Le métabolisme hydrocarboné.

RAVIN et WARING en 1939 , ils rapportèrent les premiers un cas de diabète associé à la dystrophie myotonique. D'autres observations furent ensuite corrigées par CAUGHEY et BROWN en 1950 (44).

Tous les auteurs retrouvent avec une grande fréquence des courbes d'hyperglycémie provoquée par os anormales. De plus HUFF a le premier (119) décrit une sécrétion pathologique de l'insuline. Pour LECOMTE (143) la fréquence des courbes de type diabète chimique paraît augmentée dans cette affection.

HUFF en 1967 constate un long délai de l' H.G.P. pour revenir à des glycémies normales chez 6 patients, avec une sensibilité normale à l'insuline exogène. Au cours des tests au Tolbutamide et au Glucagon, il existe un hyperinsulinisme marqué. Or, l'insuline a été signalé comme étant un stimulateur de la formation du myotube (DE LA HABA - 99) et dans la maladie de Steinert on observe une prolifération myotubulaire dans les masses sarcoplasmiques. Cependant, il semble que l'augmentation de la synthèse des myofibrilles dans le muscle pathologique soit indépendante de la concentration en glucose.

GORDON (93) observe également un hyperinsulinisme marqué sous HGP et au test de Tolbutamide, mais pas de relation entre hyperinsulinisme, obésité, sévérité de la maladie musculaire, fonctions thyroïdiennes, somatotropes, stéroïdiennes et degré d'atrophie de la fibre musculaire de type I.

BIRD (23) dans une série de dix patients insiste sur l'absence d'anticorps antiinsuline et de résistance périphérique à l'insuline. Cette sécrétion n'est pas liée à la régénérescence musculaire qui est très faible dans cette dystrophie. Existe-t-il une augmentation de la sensibilité des cellules bêta du pancréas aux divers stimuli ?

Il faut citer les travaux de TEVAARWERK (226) en 1977, chez 14 patients, qui met en évidence :

- une absorption intestinale normale au cours du test au xylose ,
- une réponse insulinique augmentée à la charge en glucose , de même sous Tolbutamide et Glucagon. D'autre part, la réponse à la L-Leucine et à l'Arginine est presque le double de celle des témoins, ces deux acides aminés stimulant la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta suivant deux mécanismes différents. Ceci suggère une adaptation des cellules bêta pour augmenter la demande en insuline. Contrairement aux auteurs précédents, TEVAARWERK pense qu'il peut exister une résistance périphérique à l'action hormonale et retrouve chez tous ses patients une

résistance à l'insuline exogène.

- le métabolisme du fructose est normal et l'augmentation excessive de l'insuline au fructose est probablement due au glucose nouvellement produit.
- mais il semble exister une augmentation du turn over du galactose dans la circulation.

Cette résistance à l'insuline peut être interprétée de trois manières :

- . altérations des récepteurs à l'insuline ?
- . défaut des récepteurs par altérations enzymatiques ?
- . intervention de troubles métaboliques ?

FESTOFF en 1979 (80) réalise un travail sur l'évaluation de la quantité de récepteurs à insuline dans la dystrophie. Il note une diminution de l'affinité des récepteurs pour l'insuline, mais il ne met pas en évidence de substance anti insuline ou anti récepteurs et il n'y a pas d'altérations de l'insuline des sujets témoins. Le mécanisme précis n'est pas connu. S'agit-il d'un défaut de fonctionnement membranaire ou d'altération des récepteurs non liés directement à l'intolérance au glucose ou à l'hyperinsulinisme ?

Des HGP, par voie orale ont été pratiquées chez 34 de nos patients et sont résumés dans le tableau suivant : (T2)

- HGP dites "normales" : 4 (parmi elles , 3 dont nous ne possédons pas les résultats).
- HGP perturbées : 33 dont :
 - . groupe I : 3 cas de type diabétique patent,
 - . groupe II: 15 cas où les glycémies sans atteindre des valeurs très élevées mettent un long délai pour revenir à leur valeur de départ,
 - . groupe III: 14 cas où la courbe prend un aspect "plat, sans flèche hyperglycémique vraie, avec parfois hypoglycémie réactionnelle,
 - . une HGP ininterprétable (résultats insuffisants).
- Sur 7 mesures de l'insulinémie sous HGP, 6 fois un hyperinsulinisme a été constaté.

OBS :	: T	: 30'	: 1 h.	: 1h.30	: 2 h.	: 2h.30	: 3h.	: 3h.30	Groupe
5 F4 hgp									III
6F5 hgp									III
18F9 hgp	1,9			4,3					I
20F10 hgp	0,75	0,9	0,65	0,80	0,85	0,90			III
ins	<10	40	<10	<10	12	<10			
30F16 hgp									I
38F20 hgp	4,5	4,6	4,8	4,8	4,8	moles	1		III
40F21 hgp	0,95		1,8	1,8			1,2		II
41F21 hgp					2				?
47F24 hgp	0,7	1,1	0,55	0,7	0,85	0,95	0,70		III
ins	<10	76	30	34	<10	10	<10		
54F29 hgp	1,05	1,85							II
57F30 hgp	0,69	0,94	0,50	0,64	0,9				III
58F31 hgp									III
66F38 hgp	1	1,65	1,70	1,50	1	0,75			II
ins	16	167	162	154	63				
67F39 hgp	0,9	1,9	1,45	1,1					II
68F40 hgp	0,65	1,25	1,15	0,9	0,9	0,9			II
69F40 hgp									II
72F43 hgp	0,78	1,28	0,98	1,12	1,16				II
73F44 hgp	0,95	1,5	1,7			0,9			N
76F45 hgp	0,75	1,3				1,05			II
82F50 hgp									III
83F51 hgp									III
89F56 hgp	0,75	1,50	1,42	1,62	1,44	0,94			II
90F57 hgp		↑	↑	↑	↑	1,20			II
91F58 hgp	0,85	1,25	0,85						III
93F60 hgp	0,9	1,15	1,35	1,15	1,20	1,55	1,05		II
(77) ins	17,5	125	32	76	87,5	135	34		
(78) hgp	0,74	1,50	1,25	1,05	1,25	1,10	0,95		II
95F60 hgp	0,90	1,50	0,98	1,06	1,22	0,86			II
102F66 hgp	0,94	0,94	1,22	1,14	1,26	1,36	1,22	1,06	II
ins	↑								
112F75 hgp									III
115F77 hgp									III
117F79 hgp									III
120F81 hgp	0,83	1,49	2,01	1,78	1,48				II
71 ins	83	↑	↑	↑	↑				
69 hgp	0,74	1,13	1,13	0,86	0,69				III

2° - La fonction thyroïdienne.

L'incidence du goître dans cette dystrophie est importante: STEINERT en rapporte deux cas, FLEISCHER en 1918 quatre cas et MAAS et PATERSON en 1937 (153). Si les anomalies semblent être plus anatomiques, que biologiques, de rares cas de dysfonctionnement thyroïdiens ont été publiés: BERKMAN en 1935, il observe un cas de thyrotoxicose, THOMASEN en 1948 (230) un métabolisme basal abaissé sans signe de myxoédème. STANBURY (218) rapportait deux cas de myxoedème avec à la nécropsie une atrophie thyroïdienne.

Caughey en 1962 ne retrouve chez neuf patients que deux goîtres colloïdes et une euthyroïdie, pour BERNARD-WEILL (21) sur une série de 15 malades le bilan de l'activité thyroïdienne est dans l'ensemble normal. Beaucoup d'auteurs constatent un certain degré d'hypométabolisme; maisse discute alors l'origine thyroïdienne ou suprathyroïdienne du trouble. Parmi les malades de BERNARD-WEILL dans un cas, la fixation est basse, mais s'élève après post-hypophyse ce qui fait supposer une origine extrathyroïdienne du trouble. La patiente rapportée par LECOMTE (143) porteuse d'un goître a des courbes de fixation plutôt basses, avec une hypertrophie glandulaire du lobe gauche et un test de Quérigo très positif. Il en conclut que l'hypofonctionnement thyroïdien secondaire pourrait entraîner une élévation permanente de TSH et ainsi induire un goître, et qu'à un stade plus tardif il pourrait exister un épuisement hypothalamohypophysaire avec diminution de la sécrétion de TSH. HENRIKSEN (111) chez 7 patients note des taux de base de thyroxine et de TSH dans les limites de la normale, et une réponse normale de TSH sous TRH.

Enfin TREDICI (237) rapporte deux cas de dystrophie myotonique associées à une hypothyroïdie. Il pense qu'il s'agit d'une association peu fréquente et que l'hypothyroïdie serait plus souvent associée à la myotonia congénita. D'autre part, le traitement thyroïdien substitutif n'influence en rien la myotonie.

Dans notre travail, l'étude de 47 patients appartenant à 37 familles différentes objectives :

- . 13 cas de goître, dont 2 membres d'une même famille.
- . 41 bilans thyroïdiens normaux.
- . 8 états d'hypothyroïdie, dont 3 seulement ont nécessité un traitement substitutif à la Thyroxine.
- . un seul cas n'a pas montré de sortie de TSH sous TRH, faisant supposer une origine très centrale de l'hypofonctionnement.

(cf - Tableau 3).

OBS	clinique	PBI	T4	T3	TSH	M.B. %	TSHsous TRH	résultats traitement
6F6		N	N	N				N
12F7	goitre	N	N	N	N			N
13F8			N	N				N
14F8						-17		↓
15F8						-11		N
16F8						-24		↓
17F8						-6		N
18F9		5,8	8	1,1	N			N
19F9	goitre							N
20F10			N					N
31F16		8,1						N
34F19					4,7			N
35F19	nodule froid opéré							N
38F20					1,7			N
40F21		4,7				↓	pas de réponse	Thyroxine
41F21						-9		N
47F24		5,8						N
49F26			N	N				N
57F30		9,6						N
58F31		5,1					réponse faible	N
60F33	goitre lobe droit							N
62F35	goitre multi nodulaire							N
64F37	goitre à 15 ans							N
66F38		4,3	N	N				N
68 ^{F40}			N	N				N
72F43		5,5						N

OBS	clinique	PBI	T4	T3	TSH	M.B. %	TSHsous TRH	résultats traitement
73F44		↘↘	↘↘	↘↘				Thyroxine
75F45		5,5					réponse forte	N
76F45		4,5				-20		N
77F46	goitre diffus homogène	4,8						N
80F48	goitre à 20 ans	N						N
81F49		5,2						N
82F50		↘	↘	↘				limite inf.
83F51	goitre hétérogène	N						N
84F52		↘			<2			limite inf.
84F53		N						N
88F55	goitre modéré	N						N
89F56		4,4	6,7	0,85				N
91F58		N		↘			N	N
92 ^{F59}		N					N	N
93F60 ⁷⁷		2,7	4,2	0,85			réponse faible	Thyroxine
78		N						N
95F60		1,9						limite inf.
102F66		N						N
105F68		7	N	N				N
112F75	goitre diffus							N
118F80	goitre hy- pertroph.	N				N		N
119F80 ⁶⁹	goitre diffus	5						N
71		2,7						N

T3 - Exploration des fonctions thyroïdiennes .
PBI (protein bounding iode) - MIB (métabolisme basal).
N (normal)

3° - Les fonctions gonadiques.

La sévérité de leur atteinte est différente selon le sexe.

a) chez l'homme :

Alors que le développement des caractères sexuels secondaires a été le plus souvent normal, à un moment donné apparaît une diminution de la libido et une impuissance, ainsi qu'une atrophie gonadique. Les testicules deviennent mous, petits. Déjà THOMASEN en 1948 (230) retrouve ces traits dans 86 des cas. Il s'y associe bien sûr une stérilité. Sur 50 hommes adultes, nous comptons dans notre série 22 célibataires de plus de 25 ans et 32 sans enfants. Des explorations biologiques telles que celles pratiquées chez nos patients permettent de distinguer deux types d'hypogonadisme : central ou périphérique.

CAUGHEY (44) constate un hypogonadisme post pubertaire, avec oligospermie, petits testicules. HARPER (103) chez 39 hommes atteints note une augmentation moyenne de FSH : 18,3 - 92,5 mUI/ml contre 5,2-14,5 mUI/ml chez des témoins, de même que pour LH : $20,1 \pm 13,9$ mUI/ml contre $9,2 \pm 5,1$ mUI/ml chez les témoins, ainsi qu'une augmentation des gonadotrophines urinaires. Les anomalies testiculaires expliquent l'élévation de ces dosages. Il se demande aussi si le défaut de synthèse du cholestérol jusqu'au desmostérol ne pourrait pas induire une diminution de production de testostérone, ainsi qu'une augmentation de LH. Il peut alors s'agir d'une atteinte fonctionnelle des cellules de Leydig.

Dans une autre série HARPER retrouve un taux élevé de FSH en accord avec une atrophie testiculaire et une hyalinisation des tubes séminifères. L'élévation de LH semble moins constante, et la concentration de testostérone abaissée. L'affaiblissement des cellules de Leydig surviendrait plus tardivement. La faible diminution du taux testostérone explique dans la plupart des cas le maintien satisfaisant des caractères sexuels secondaires.

ZELLWEGER (258) retrouve un hypogonadisme primaire en accord avec HARPER dans certains cas. Les taux de FSH sont élevés, alors qu'on note une diminution de LH et de testostérone. FEBRES (79) suggère ainsi deux types d'hypogonadisme :

- 2 patients ont développé un hypogonadisme par atteinte testiculaire primaire avec fibrose tubulaire :

. patient 1 : diminution de la testostérone

réponse normale à l'H.C.G. (hormone gonadotrophine chorionique).

cellules de LEYDIG sans grosses anomalies.

. patient 2 : concentration de testostérone normale

augmentation de LH

réponse diminuée à l'H.C.G.

hyperplasie des cellules de Leydig

- 2 autres patients : anomalies avant la puberté
 - hypogénitalisme, eunichisme
 - diminution des taux plasmatiques de LH et FSH
 - réponse hypophysaire normale.

On suppose alors une origine suprahypophysaire des anomalies, développement testiculaire atrophique, sans signes de production de testostérone. Il s'agit d'une castration prépubertaire fonctionnelle.

SAGEL (203) retrouve également 80% d'hypogonadisme dans la dystrophie, atrophie testiculaire et développement normal des caractères sexuels secondaires, les patients ayant pu être fertiles à un moment donné. Sur 8 patients, il constate :

- un taux basal de FSH élevé chez 7 patients avec atrophie testiculaire une réponse de FSH sous LHRH très élevée.
- un taux basal de LH sensiblement normal dans 7 cas, mais 3 fois LH est augmenté seulement d'une déviation standard, le niveau moyen de LH à 60' et 120', après LHRH, est significativement augmenté.
- le taux de testostérone est abaissé 5 fois sur 8.

Les mêmes résultats sont observés par HENRIKSEN (111). Ainsi la plupart des auteurs reconnaissent un hypogonadisme primaire par défaillance testiculaire avec fibrose primitive des tubes séminifères.

Les biopsies ont permis d'affirmer définitivement les troubles.

Les auteurs (DRUCKER (67) - HARPER (103) - SAGEL (203) - CAUGHEY (44) - FEBRES (79) - ZELLWEGER (258)) s'accordent pour décrire une atrophie testiculaire avec réduction de la spermatogénèse vacuolisation des cellules de Sertoli. La fibrose de la tunica propria survient et plus tard avec la perte des contenants tubulaires, les tubes séminifères se collabent et se réduisent en taille. La progression de ces lésions peut aboutir à une hyalinisation complète de tous les tubules. Il ne semble pas exister de relation entre l'âge du malade et la date de début de la maladie. Les patients les plus âgés ont été fertiles à un moment donné et ont des modifications testiculaires moins sévères. Les altérations observées chez ces myotoniques ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvées après des orchites ou des syndromes de LAURENCE - MOON - BIELD.

A un stade tardif, lorsque les tubules sont totalement fibrosés, on peut observer une augmentation diffuse ou des conglomérats nodulaires des cellules de Leydig. Cette perte des différenciations des fonctions

testiculaires fournit un modèle idéal pour étudier ultérieurement à la fois l'influence de la spermatogénèse et de l'hormogénèse des cellules de Leydig sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ceci a été facilité par la stimulation provoquée par LHRH sur LH et FSH hypophysaires.

Lorsque l'atrophie est secondaire à une insuffisance gonadique d'origine centrale, il n'y a pas de gonadotrophines urinaires détectables. La biopsie montre la présence de cellules de Leydig matures, avec une spermatogénèse active. L'atrophie serait secondaire et tardive.

Ainsi l'augmentation du taux basal de FSH est due à l'involution des tubes séminifères. La réponse de FSH sous LHRH affirme la nature primaire de l'hypogonadisme et la disproportion observée entre taux de FSH et LH confirme que la destruction des tubes séminifères précède le dysfonctionnement des cellules de Leydig.

- Notre étude est résumée dans le tableau 4 -

b) chez la femme :

Les troubles gonadiques de la femme sont fréquents mais inconstants. Il s'agit très souvent de troubles des règles (oligoménorrhée, ménométrorragies, aménorrhée, ménopause précoce et stérilité. Il faut noter les altérations endométriales avec, en particulier, les fibromes, les malformations utérines (utérus bifide un cas), enfin les avortements spontanés et les morts in utéro. La survenue de la stérilité est souvent tardive.

FEBRES observe une aménorrhée sans élévation des gonadotrophines (73) avec intégrité de l'exploration hypophysaire et ovarienne. L'induction de l'ovulation a été possible sous Clomiphène. SAGEL (203) obtient les mêmes résultats chez 4 patientes.

- Cf. tableau 5 -

	Age	17 CS mg/j	17 O4 mg/j	FSH mUI/ ml	LM mUI/ ml	autres	signes cliniques	R
O1 F1	30	4,5	5				atrophie testicu- laire, impuissance	↓
2 F2	20	4	7					↓
3 F3	29	12,3		5-40			atrophie testicu- laire modérée	N
5 F4	42						atrophie testicu- laire impuissance	↓
6 F5	50	8,1	5,7			testostérone= 5,5mg/ml FSH sousLHRH=N	atrophie testiculaire	↓
7 F5	43	6,1	9	5-40		cortisol=14,6mg/ml	atrophie testiculaire	↓
8 F6	59	7,2	5				atrophie testiculaire	↓
31 F16	40	6,7	8				atrophie testiculaire	↓
37 F20	41						atrophie testiculaire	↓
38 F20	40	4	7	51,4	19,7		atrophie testiculaire	↓
42 F22	45						baisse libido	↓
43 F23	48						atrophie testicu- laire impuissance	↓
50 F27	37	5	0,81	5-40		androstérone = 1,24 étiocholanolone= 1,33 dihépiandrostérone = 1,67 mg/l chromatographie AA = N	stérilité azoospermie	↓
58 F31	36	10,2	9,7	5			atrophie testiculaire	N
66 F38	74	4,6	5,9	51,5	75= N			↓
71 F42	22	6,7	12,2				atrophie testiculaire	N

	Age	17 CS mg/l	17 O4 mg/l	FSH mUI/ ml	LH mUI/ ml	autres	signes cliniques	R
72 F43	46	5,6	9,4	6	75	pregnandiol= 0,4 mg/l oestrone= 2,2 oestradiol= 1,1 oestriol= 4,4 progestérone= N	impuissance	↓
F75 F45	10	3,9	9,1	5				↓
78 F47	61	5,5	6,9					↓
81 F49	47	4,6	3,4	80 -160			atrophie testiculaire	↓
84 F52	29	4,6	7,1	7			atrophie testiculaire	↓
87 F54	44			5-40			atrophie testiculaire	↓
88 F55	25	N					atrophie testiculaire	N
92 F59	34						atrophie testiculaire	↓
			5,6 11,5				atrophie testiculaire	↓
93 F60	33	23,2 17,4		7	4	prolactine sous TRH= N		↓
102 F66	15	5,97	6,5	5-40			R A S	↓
103 F67	54						impuissance	↓
104 F68	16						atrophie testiculaire	↓
112 F75	36			5-40			stérilité atrophie testiculaire secré- tion Leydig= N	↓
113 F75	31	21,4	12,5				testicule ectopique opéré atrophique	N
114 F76	64	5,7	7,2					↓
115 F77	37	8,25 7,1	3,80 7,4					↓
117 F79	50	6,5	10,13				atrophie musculaire	↓
119 F80	18	3,36	4,28	6-40			puberté à 15 ans atrophie testicul.	↓

T. 4 - Explorations gonadiques masculines.

Résultats normaux : 6 - Résultats pathologiques : 28 -

	Age	17 CS mg/j	17 O4 mg/j	FSH mUI/ ml	LH mUI/ ml	autres	signes cliniques	R
12 F7	32			5			enfants mort nés	N
17 F8	39	2,8	3,8	5-40			oligoménorrhée	↓
18 F9	65	1,4	2,2	4,8	9,6	FSH sous LHRN LH		↓
19 F9	51						stérilité	↓
20 F10	35			5		prégnandiol=2,03 mg/l glycuronides urinaires totaux = 4,52. cortisol = 12mg%		↓
26 F13	22	5,5	7,8	5				↓
40 F21	38	3,24		40-80	22		stérile-aménorrhée à 30 ans - utérus bifide	↓
41 F21	35	1,94	3	5			ménométrorragies, aménorrhée transi- toire.	↓
44 F24	20						métrorragies	?
47 F24	11	3,6	6					↓
57 F30	38	1,4	1,8					↓
67 F39	36					prégnandiol=0,46mg/j prégnanetriol = 0,60mg/j. gestrone=11,4mg/j oestradiol= 7mg/j pestriol= 10,2mg/j cortisol= 17mg %		↓
68 F40	17	4,6	5,1	1,5	25		règles irrégulières	↓
69 F40	19						règles irrégulières	?
73 F44	22	2,8	5,1	5				↓
76 F45	40			5				?
82 F50	48	3,5	7,1			FSH:26 sous LHRH LH: 66mu prolactine	fibrome stérile	↓

	Age	17 CS mg/j	17 O4 mg/j	FSH mUI/ ml	LH mUI/ ml	autres	signes cliniques	R
83 F51	48			6				N
85 F53	44	5,2	5,2					↓
89 F56	60	2,9	3,1		200/j		hystérectomie atrophie du sein	↓
90 F57	39						3fausses couches	?
91 F58	29	4	3,8	5				↓
95 F60	27	2,5	6,4				stérile hysté- rectomie	↓
99 F63	22						ménométrorragies pubertaires-hysté- rectomie ovariec- tomie.	?
100 F64	36						règles irrégulières	?
105 F68	54	1,7	1,1	11			fibrome hystérectomie	↓
107 F70	38						stérilité-hystérec- tomie ovariectomie	↓
110 F73	27	6,6	4,7	5				N
116 F78	28			5-40				?
118 F80	34	4,42 1,25	4,05	5-40			atrophie ovarienne ménopause précoce	↓
123 F83	45						règles irrégulières kyste ovaire fibrome	?

T 5. - Explorations gonadiques féminines.

Résultats normaux : 5

Résultats pathologiques : 18

Résultats ininterprétables : 8

c) dystrophie et syndrome de KLINEFELTER

Il existe une certaine similarité entre pathologie testiculaire de la dystrophie myotonique et syndrome de KLINEFELTER (SPARKE (216) KLOTZ (137) DRUCKER (67). DRUCKER en 1963 rapporte un cas de dystrophie myotonique chez un homme de 40 ans avec une recherche du sexe chromatinien positive. D'autres cas ont été rapportés par WOOLLA-COTT et PIERCE (257) , NADLER et col. (171). De minimes différences histologiques permettent de différencier ces deux pathologies; dans le syndrome de KLINEFELTER les tubules sont de taille infantile, seulement quelques uns montrent un aspect typique d'atrophie post-pubertaire : l'activité germinale y est toujours absente, alors qu'elle est souvent présente dans la dystrophie myotonique. Enfin le taux des gonadotrophines urinaires est rarement très élevé dans le Steinert.

Le caryotype est normal dans la maladie de Steinert ce qui est contre l'origine dysgénétique de la dystrophie testiculaire de la maladie de Steinert (KLOTZ). Nous avons personnellement confirmé que ces caryotypes sont tous normaux dans notre série, 25 ont été réalisés.

4°- L'axe hypothalamohypophysaire.

Il existe des anomalies radiologiques au niveau de la selle turcique qui est diminuée, de volume. En dehors de rares associations avec un adénome hypophysaire, le plus souvent cette fonction endocrinienne est normale.

a) L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

Le dosage des 17 céstéroïdes urinaires quelque soit le sexe est souvent diminué. (CAUGHEY (44) - DRUCKER (67), alors que les 17 OH stéroïdes , qui sont les reflets du métabolisme de la cortisone sont normaux. Le cortisol est normal avant et après stimulation à l'ACTH, et les ionogrammes sont parfaits. La diminution des 17 céstéroïdes résulte de la diminution de la fraction testiculaire avec conservation de la fraction surrénalienne.

La stimulation par l' ACTH (CAUGHEY (46) BERNARD WEILL (21) est meilleure si on utilise la voie endogène. L'augmentation partielle des 17 céstéroïdes sous ACTH dans certains cas masculins suggère une réponse androgénique surrénalienne normale associée à une fraction androgénique diminuée . Electrolytes et aldostérone sont normaux et la fonction glucocorticoïde bien conservée.

b) - l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique :

La diminution des 17 cétostéroïdes s'associe à une élévation de FSH, consécutive à l'atrophie testiculaire. La réponse au LHRH est le plus souvent exagérée chez l'homme, avec une élévation secondaire de LH. Chez la femme, on note généralement des taux de FSH et LH ainsi qu'une réponse au LHRH normaux.

c) - l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien :

La fonction thyroïdienne est souvent normale au moins initialement. L'hypofonctionnement thyroïdien secondaire pourrait entraîner des goîtres par élévation de TSH. Le taux de TSH plasmatique à différents stades de la maladie serait variable : bas, cela signifierait une atteinte hypothalamohypophysaire.

d) - la prolactine :

HENRIKSEN (111) a exploré son métabolisme. Souvent, il est constaté une légère augmentation du taux de base. Chez tous les patients, il existe une élévation normale de prolactine 30 minutes après l'injection de 0,2mg de TRH I.V. De plus, l'élévation de prolactine est freinée au cours du test à la DOPA.

5° - L'hormone de croissance.

Sous hypoglycémie, on observe une augmentation normale de GH et freinée par une charge orale en glucose. Au cours du test à la L-Dopa, il existe une nette élévation physiologique. Dans notre série, nous retrouvons ces variations mais aussi une absence de sortie de GH sous arginine. CULEBRAS (54) a mis en évidence dans la dystrophie myotonique l'absence d'élévation de GH pendant la phase de sommeil lent. Indépendamment de l'âge, il existerait une relation entre sécrétion anormale de GH et la sévérité de la dystrophie. Le thalamus possède de grandes influences sur les mécanismes du sommeil et l'on connaît ses connexions hypothalamiques. D'abondantes lésions neuronales thalamiques ont été décrites dans la maladie de Steinert, sous formes d'inclusions cytoplasmiques. Ces lésions qui peuvent être responsables d'un déclin mental (démence thalamique) sont susceptibles de provoquer une hypersomnie. Il peut donc exister un défaut d'intégration au niveau thalamique des mécanismes du sommeil et de ses relations avec la sécrétion hypophysaire de GH. Il se produit alors une interruption de la stimulation neuronale directe de l'hypothalamus pendant la phase de sommeil lent. L'axe hypothalamo hypophysaire serait sensible aux autres stimuli que ceux du sommeil. (cf. Tableau 6)

	Age	GH base mg/l	GH sous HGP 30' 60' 90' 120' 180'	GH sous arginine 30' 90' 120'	GH sous TRF	R
6 F5	50				stable	N
12 F7	32	<2	90':2, 120'=3 190'=7			P
18 F9	65	<2				N
38 F20	40	<1				N
40 F21	38	<2		30' <2 120' <2		P
41 F21	35	4	30' 60' =2, 90'=6 120'=2			N
57 F30	46	<1				N
58 F31	36	<2	2 2 3 4 2			N
72 F43	46		<1 <1 <1 <1 <1			N
75 F45	10	<2		<2 <2 <2		P
76 F45	40	6		<2 <2 <2		P
82 F50	48	<1			<1	N
87 F54	44	<2		<2 <2 <2		P
89 F56	60	<1			test à l'eau 1, 30'=1h=1,1 1h, 30=1, 3h=2, 1	N
90 F57	39	<0,6				N
91 F58	29	<2		<2 <2 <2		P
93 F60	33	<1	1 1 1 1 1			N
112 F75	36	<2		4		P
115 F77	37	<2	<2 <2 <2 <2 <2			N
116 F78	28	<2	<2	<2		N

T6 - Exploration de l'hormone de croissance.

GH (growth hormone)- N (normal)- P. (pathologique)- R (résultat)

Résultats normaux : 13 -

Résultats pathologiques : 7 -

D - FORMES CARDIAQUES

GRIFFITH (96) fut le premier en 1911 à mettre en évidence l'atteinte cardiaque de la dystrophie myotonique, puis MAAS et ZONDEC (154) en 1920 décrivirent une dilatation cardiaque, et des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sur 3 cas.

Les myocardiopathies des affections neuromusculaires héréditaires ont déjà fait l'objet de nombreux travaux. Les altérations bien connues dans la myopathie hypertrophique de DUCHENNE et BOULOGNE, où le décès survient vers l'âge de 20 ans, au décours d'un état grabataire associant atteinte cardiaque et défaillance respiratoire. L'insuffisance cardiaque est tardive dans le cours de la maladie, et les altérations électriques fréquentes (80% pour G. FAIVRE (75) signes d'hypertrophie ventriculaire droite, ondes Q, troubles de la repolarisation. En fait, il s'agit d'une myocardiopathie hypokinétique avec anatomiquement une fibrose interstitielle et une atrophie myocardique, surtout de la paroi postéro-latérale.

Au cours de la maladie de FRIEDERICH, on constate une myocardiopathie hypertrophique éventuellement obstructive, (fréquente 90%), apparaissent environ 5 ans après l'atteinte neurologique, plus rarement inaugurale. A l'examen, on retrouve un souffle systolique, une cardiomégalie, et à l'E.C.G. (90% d'anomalies), des troubles du rythme (extrasystoles, tachycardies, fibrillation auriculaire, flutter), des anomalies des complexes Q.R.S. et de la repolarisation de la conduction ainsi que dans l'atrophie péronnière de CHARCOT - MARIE - TOOTH et dans le syndrome de KUGELBERG WELANDER.

La participation cardiaque au cours de la dystrophie myotonique est fréquente. Elle peut survenir à tout moment, voire inaugurer la dystrophie, ou au contraire en précipiter l'évolution et être un risque vital. On a pu ainsi parler de véritables " formes cardiaques " de la maladie de Steinert, témoignant d'une forte expressivité de l'anomalie génétique vis à vis du coeur.

Un bilan cardiovasculaire a été réalisé seulement chez 74 patients qui ont eu au moins un électrocardiogramme. L'étude des anomalies cardiovasculaires à pu mettre en évidence :

1° - des signes cliniques patents.

- troubles vasomoteurs, acrocyanose, syndrome de Raynaud chez 9 patients.
- dyspnées 2 cas :

.Obs.118: dyspnée d'effort, troubles cardiaques mineurs, patient âgé de 34 ans.

.Obs. 120: dyspnée sévère de repos, couché, d'effort avec défaillance cardiaque à 46 ans/

Dans les 2 cas, la maladie dystrophique était évoluée.

- Syncopes 3 cas: avec mise en place d'un pace-maker dans 2 cas.

.Obs. 8: maladie de Steinert familiale sévère, mise en place d'un pace-maker pour d'importants troubles de la conduction à 59 ans.

.Obs.19: 51 ans, trois ans après la découverte de la maladie, apparition d'une perte de connaissance à l'emporte-pièce, pouls lent à 36 c/minute, syndrome de Stoke-Adams, nécessité de la pose d'un pace-maker.

.Obs.120: maladie évoluant depuis 20 ans, syncopes rares, fibrillation auriculaire à l'E.C.G., 46 ans.

2° - des signes d'examen.

- souffle systolique parasternal gauche : 2 cas.
- souffle éjectionnel pulmonaire, et une embolie pulmonaire: 1 cas.
- souffle d'insuffisance mitrale: 1 cas.
- souffle carotidien bilatéral : 1 cas.
- angor : 1 cas.
- tension artérielle peu élevée (systolique inférieure à 11mm/Hg: 7cas)

3° - Etude analytique des électrocardiogrammes.

a) troubles du rythme

- . bradycardie inférieure à 60/minute : 14 cas.
- . flutter : 3 cas.
- . arythmie complète avec fibrillation auriculaire : 4 cas.
- . tachycardie sinusale : 1 cas.

b) troubles de la conduction

Conduction auriculoventriculaire: l'allongement de l'espace PR est fréquent 14 patients: mais le bloc complet est plus rare, syndrome de STOKES-ADAMS 2 patients.

- Blocs de branche : 15 patients
 - : 4 blocs de branche gauche complets.
 - . 2 hémiblocs antérieurs gauches.
 - . 8 blocs de branche droits complets.
 - . 2 blocs de branche bilatéraux.
- Allongement de Q T : 2 cas, S T : 1 cas.

c) autres anomalies

troubles de la repolarisation 9 cas.

ischémie diffuse (2), onde Q en D 3 VF (1), nécrose postérieure (1), onde T de bas voltage (1), sus décalage ST (2) aspect S1Q3(1)

4° - Les cardiomégalias radiologiques sont retrouvés chez 6 patients et il faut noter :

- une rupture d'un anévrysme de l'aorte.
- une malformation cardiaque de nature imprécise, chez un patient de 27 ans, atteint d'une maladie de Steinert grave.

5° - En fait, les anomalies cardiovasculaires sont souvent intriquées variables dans le temps comme le montrent les observations suivantes :

. Obs.6 : S... Marius, 50 ans, vu le 05.01.76. Les premiers signes fonctionnels sont apparus, il y a trois ans, et depuis 3 mois amyotrophie quadridistale; syndrome myotonique, atteinte faciale avec troubles de déglutition. Absence de signes fonctionnels cardiovasculaires, mais à l'E.C.G. : bradycardie, PR allongé à 25/100, QRS supérieur à 12/100, donc bloc auriculaire ventriculaire du premier degré, et bloc de branche gauche.

. Obs.19: S.... Carmen, 51 ans, vue le 7/11/73 pour la première fois. Il n'existe pas d'antécédents familiaux, amyotrophie quadridistale et myotonie, atteinte faciale. L'auscultation cardiaque est normale, tension artérielle 12/7, pouls à 70, acrocyanose des membres inférieurs. En 1976, apparition de pertes de connaissances à l'emporte pièce, de type Stokes-Adams, pouls à 36, nécessité de la pose d'une pile.

. Obs.120: J....Emile, 46 ans, vu le 24 novembre 1969, la première fois. La maladie familiale est transmise par la mère; diminution de la force musculaire depuis 20 ans, myotonie depuis 8 ans. En 1971, aggravation avec atteinte faciale, amyotrophie quadridistale, cataracte connue depuis 1967, goître, colique néphrétique, hyperinsulinisme sur le plan cardiovasculaire, il faut noter :

- une embolie pulmonaire en 1966.
- en 1969, essoufflement à l'effort et couché, insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie, arythmie complète, bloc de branche gauche.
- en 1971, nombreuses extrasystoles, fibrillation auriculaire,
- en 1972, angor coronarien, quelques syncopes.

Si dans notre série, l'atteinte cardiaque reste grande, nous ne retrouvons pas de formes cardiaques inaugurant la maladie de STEINERT.

Les signes cliniques sont souvent pauvres : souffle systolique, dyspnée parfois cardiomégalie à la radiographie pulmonaire, syncopes à l'emporte-pièce plus rares. Les symptômes apparaissent généralement plusieurs années après le début de la myotonie, dans des délais très variables, essentiellement entre l'âge de 30 à 40 ans.

Beaucoup plus souvent, en l'absence de signes fonctionnels, sont découverts des anomalies ECG, qui semblent être le meilleur indicateur de cette atteinte cardiaque.

6° - Des anomalies EGG ont été rapportées, dans la littérature :

a) au repos :

- . anomalies morphologiques : faible voltage des ondes P qu'EVANS (73) considère comme caractéristique de la maladie de STEINERT, et au ventriculogramme axe gauche fréquent. Ainsi PETKOVICK (183) et coll. rappellent que la déviation axiale gauche ou le bloc de branche gauche, peuvent apparaître avant toute manifestation clinique. Les anomalies de la repolarisation sont plus rares; segment ST Sus décalé.
- . Les troubles du rythme non négligeables, et bien que décrits la fibrillation auriculaire et le flutter sont peu fréquents (WARENBURG 246). Ils représentent 7% des tracés normaux colligés par DEWING et JONES chez 28 malades en 1950. Personnellement, nous comptons 3 cas de flutter et 4 cas de fibrillation auriculaire transitoire.
- . beaucoup plus connues et étudiés sont les troubles de conduction. Il s'agit essentiellement de troubles de la conduction auriculo ventriculaire (CHURCH 37, 7% 49), associés ou non à des troubles de la conduction intraventriculaire, 29% pour CHURCH (49).

Le risque léthal par bloc auriculo ventriculaire complet est élevé, ainsi que la survenue des syncopes d' ADAMS-STOKES.

- blocs isolés : nodaux, tronculaires, infrahissiens.
- blocs étagés : noeud auriculoventriculaire et conduction distale, ou noeud auriculoventriculaire tronc et conduction distale.

Les troubles de conduction diffus sont effectivement fréquents.

- . l'étude de potentiels hissiens (SCHMIDT-KOMAJDA (207) permet de recueillir par enregistrement endocavitaire une courbe de repos, puis lors de stimulation auriculaire et hissienne, la distinction de blocs sus et sous hissiens (MALGRAS 159).

Le risque de mort subite, 10% pour HIMBERT (112) par troubles cardiaques justifie l'exploration endocavitaire de ces patients, ainsi que l'étude des possibilités d'appareillage.

b) à l'effort :

Les modifications de E.C.G. à l'effort ont été peu étudiés dans la dystrophie myotonique, GFELLIER et ROUX (89) soulignent la fréquence des anomalies portant sur l'espace PQ, qui ne présente pas de raccourcissement à l'effort, contrairement aux sujets normaux.

L'effort fait essentiellement apparaître les troubles de la conduction auriculoventriculaire (LINQUETTE) (148)

Les vérifications anatomiques ont permis de constater que si les altérations coronariennes sont banales, celles du myocarde ne sont pas sans rappeler les atteintes au niveau des muscles squelettiques, tissu interstitiel abondant, fibroscléreux, principalement au niveau du tissu de conduction, fibres myocardiques inégales et dystrophiques, avec disparition de la striation, la paroi postéro-latérale du ventricule gauche serait préférentiellement lésée.

Enfin, il a été décrit des myocardites (RAUSING (191) au cours d'une maladie de Steinert familial, un décès étant survenu au cours d'une complication infectieuse pulmonaire, un autre en l'absence de tout phénomène infectieux. La pathogénie de cette myocardite, confirmée histologiquement est ici inexpliquée.

Il est aussi intéressant de se demander si le bloc de conduction cardiaque ne peut être un phénomène myotonique ou de myotonie électrique créant ainsi un temps réfractaire à la conduite de l'influx (BURCH - 34).

Les manifestations cardiaques demandent en général un traitement symptomatique, parfois, dans l'espoir d'agir également sur la myotonie, quinine et amide procainique sont assez mal supportés en raison de leurs effets secondaires, la corticothérapie n'a par contre jamais modifié les anomalies ECG. L'inosine serait plus active.

En fait, seul l'appareillage peut permettre au patient de surmonter les graves troubles de conduction.

Dans les formes néonatales et les décès périnataux, il est fréquent de constater des malformations cardiaques congénitales, tétralogie de FALLOT, par exemple.

E - LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

L'insuffisance respiratoire aigue peut-être un des modes de révélation de la maladie de STEINERT, par atteinte musculaire squelettique. PRUZANSKI (188) retrouve chez 3/4 de ses patients des manifestations pulmonaires signalées aussi par GARRETT (88). Le risque infectieux domine.

Dans la plupart des cas, une hypoventilation alvéolaire par bronchopneumopathie chronique est retrouvée. Pour LEE (144) la capacité vitale est diminuée de 74 % et la capacité totale accrue par augmentation du volume résiduel. CARROLL (40) constate une diminution de l'adaptation de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie par mise en défaut des mécanismes régulateurs centraux.

Ainsi plusieurs étiologies se discutent.

1 - L'atteinte des muscles respiratoires : sternocleidomastoïdiens, intercostaux, diaphragme, n'échappent pas au processus atrophique. L'élévation des coupes diaphragmatiques est fréquente, et les réactions myotoniques visibles à ce niveau compliquent encore la faiblesse musculaire.

2 - les pneumopathies à répétition: DENIS et coll. (64) GARRETT (88) insistent beaucoup sur ce point. De multiples facteurs les entretiennent : faiblesse de la toux, les fausses routes, la stase valléculaire et pharyngée, l'atteinte de la motricité oesophagienne et ses reflux, enfin la possibilité d'une diminution de défenses contre les agents infectieux avec l'hypogammaglobulinémie. Ces infections sont redoutables après les anesthésies.

3 - L'hypoventilation d'origine centrale : rythme de CHEYNE STOKES, somnolence sont fréquemment retrouvés. KILBURN (134) rapporte un cas avec hypoxie, hypercapnie, polyglobulie, cyanose, rythme de CHEYNE STOKES, et évoque une diminution de la sensibilité des centres respiratoires au CO₂. COCCAGNA (50) et LEYGONIE-GOLDENBERG (146) ont couplé enregistrement EEG et étude des fonctions respiratoires. Ils notent une aggravation de l'hypoventilation et de l'hypertension artérielle pulmonaire pendant les phases de sommeil paradoxal. L'hypercapnie chronique durant le sommeil pourrait entraîner une diminution progressive de l'excitabilité des centres respiratoires et par suite aggraver l'hypoventilation même à l'état de veille. L'hypersomnie serait aussi d'origine centrale en dehors de toute carbonarcose.

Ces manifestations permettent d'envisager toutes les précautions que l'on doit prendre lors de l'anesthésie de tels patients, ou lors de l'utilisation de toute autre thérapeutique source de dépression respiratoire.

En dehors des anesthésies, dont il sera fait mention plus loin, nous avons observé très peu de manifestations respiratoires :

- abcès pulmonaire par pneumopathie de déglutition : 2 cas .
- bronchite chronique : 1 cas .
- opacité radiologique pulmonaire d'étiologie inconnue : 1 cas .
- anomalie des gaz du sang : 1 cas .
- défaillance respiratoire post opératoire prolongée : 1 cas .
- dyspnée à l'effort : 2 cas .
- embolie pulmonaire : 1 cas .
- dilatation des bronches : 1 cas .

Cette étude est très critiquable et grossière, car nos patients n'ont eu d'exploration fonctionnelle respiratoire systématique, ni gazométrie.

F - MANIFESTATIONS DIGESTIVES.

HIRSHFIELD en 1911 (113) rapportait le cas d'un patient dysphagique et supposait une myotonie du pharynx et de la partie supérieure de l'oesophage. ALBRECHT en 1920, au cours de 2 autopsies retrouve une dilatation oesophagienne et une atrophie de la musculature striée. D'autres observations sont rapportées en 1940 par WARING-RAVIN à type de cardiospasmes, stase gastrique, colique, et les mêmes changements que dans les muscles squelettiques. Il s'agit d'une involution du muscle lisse. (247)

1° - Les troubles de la déglutition.

Fréquents chez l'enfant, ils peuvent être retrouvés au cours de l'évolution de la maladie chez l'adulte. Il s'agit d'une dysphagie haute, de fausses routes, parfois cause de décès, par pneumopathie de déglutition. Pour CAPPOEN (39), il s'agit d'une atteinte de la musculature striée du pharynx. Normalement le muscle cricopharyngé empêche toute régurgitation du contenu de l'oesophage dans le pharynx, grâce à un tonus musculaire de repos élevé. La diminution ou la disparition du tonus de ce sphincter serait observée dans la dystrophie. Les études cinéradiographiques de SEAMAN (211) montrent un relâchement prolongé du sphincter cricopharyngé.

2° - Atteinte de l'oesophage.

La D.M. est une cause rare de dilatation gastrointestinale et de peristaltisme anormal. Habituellement cette dilatation suit l'évolution générale de la maladie. Quand le tractus gastro intestinal est affecté, l'oesophage est l'organe le plus communément atteint. Le patient se plaint de dysphagie, de régurgitations avec l'encre le risque des complications pulmonaires. De nombreux travaux ont été réalisés par CAPPOEN (39), HARVEY (107) GARRETT (88).....

Cette atteinte a été précisée à l'aide d'examens tels que transit oesophagien et enregistrement de pressions. Il est ainsi mis en évidence une diminution importante, voire une disparition des contractions peristaltiques, dilatation de l'oesophage avec parfois aspect de baguette de verre. SCHUMAN et SIEGEL (210) notent de plus une diminution de l'amplitude moyenne des contractions, et une augmentation de la durée des contractions surtout au niveau de l'oesophage inférieur. Le prolongement

de la relaxation peut être accentué si le sujet avale de l'eau glacée. Il n'y a pas de parallélisme entre les plaintes fonctionnelles et la mobilité réelle de l'oesophage. Contrairement à SIEGEL, GARRETT (88) a observé au cours de l'enregistrement des pressions chez 13 patients, une conservation des ondes péristaltiques dans le bas oesophage et chez 7 sujets aucune différence significative avec les témoins. 4 patients avaient des contractions prolongées de 10 à 13 secondes. S'agit-il d'une myotonie des muscles lisses ? L'atteinte de l'oesophage au niveau de musculature lisse prédomine dans le 1/3 inférieur (PRUZANSKI (188). Il s'agit d'une diffusion de l'atteinte musculaire.

3° - Atteinte gastrique.

Cette atteinte est cliniquement plus discrète et de rares cas de dilatation gastrique avec opéritisme ont été rapportés. L'atteinte histologique est identique.

4° - Le tractus intestinal.

Qu'il s'agisse d'anomalies fonctionnelles pures ou organiques, elles sont fréquentes : constipation, ou diarrhée ou douleurs abdominales, syndrome occlusif. L'intestin grêle peut être le siège d'occlusion paralytique ou de malabsorption. Le mégacolon semble fréquent. BERTRAND (22) décrit le premier 5 cas de mégacolons, dont un avec une dilatation limitée au colon droit, et un cas avec une dilatation sigmoïdienne associée à un volvulus. KOHN (138) notait des douleurs abdominales accompagnant cette distension. WEINER (250) rapporte un cas de spasme myotonique colique, pouvant réaliser des douleurs avec une ischémie locale. GOLBERG (92) signale, lui, une dilatation colique avec perte des haustrations.

Des anomalies de la contraction du sphincter anal ont été aussi signalées, au cours d'étude manométrique d' HARVEY (107) : contraction prolongée et relaxation lente dans le sphincter interne (involontaire) et externe (volontaire).

Au niveau de l'absorption intestinale, il existe peu d'anomalies. Le mucus est normal, et on constate simplement une absorption plus lente diminuée, en raison de la diminution du péristaltisme, par involution musculaire lisse. Cette exploration a été faite avec des tests au D. Xylose et absorption de lysine. L'étude du métabolisme intestinal effectuée par SJAASTAD (215) est subnormale.

Enfin, dans notre série, nous avons observé un cas mortel de néoplasme sigmoïdien chez une jeune fille de 20 ans (Obs.15).

5° - L'atteinte de la vésicule biliaire.

L'involution musculaire inexorable n'exclut pas la vésicule biliaire et un taux anormalement élevé de lithiase a été observé (CHIU-HARVEY (48). En cholangiographie, on constate une lenteur et une insuffisance de contraction de la vésicule biliaire. L'injection intraveineuse de cholécystokinine confirme cette faiblesse de contraction. Enfin, un cas de cholestase anictérique, avec voies biliaires libres, est rapporté par THEODORE (227).

Ces atteintes de la musculure lisse sont à rapprocher de celle des muscles cardiaques, et de l'appareil urinaire, toutes ces manifestations pouvant se retrouver ensemble chez un même sujet.

Les plaintes présentées par nos patients sont les suivantes (chez l'adulte) :

- signes fonctionnels : 15 malades,
 - . dysphagie : 2 cas,
 - . constipation : 5 cas,
 - . diarrhée : 2 cas,
 - . douleurs abdominales : 3 cas, dont un patient avec dolichosigmoïde et dolichocolon droit,
 - . troubles variés du transit : 4 cas, dont un cas présentait une atonie diffuse, surtout pharyngoesophagienne au T.O.G.D.,
- lithiases cholédociennes ou vésiculaires : 8 malades, dont 5 cas opérés, ce qui semble supérieur en nombre à une population normale,
- coliques hépatiques sans lithiase évidente : 2 malades,
- hémorragies digestives : 2 malades,
- occlusions aiguës du grêle : 2, dont une occlusion sur bride,
- crohn colique : 1 cas,
- hépatite virale : 1 cas,
- hernie inguinoscrotale : 1 cas,
- néoplasme digestif (sigmoïde) : 1 cas.

G - LES MANIFESTATIONS URINAIRES -

Elles font suite à la lente involution musculaire lisse. HARVEY (1977) montre au cours d'un uréthrocystogramme une vessie hypotonique dilatée avec obstruction uréthrale. La musculature vésicale paraît amincie, avec quelques vacuolisations dans le syncytium musculaire liase et une multiplication nucléaire.

Pour les mêmes raisons, les lithiases sont fréquentes et des cas de rétention urinaire aigue par myotonie vésicale ont été décrits.

Nous avons remarqué quelques atteintes urinaires chez nos malades :

- lithiase rénale : 3 cas,
- pyélonéphrite : 1 cas,
- reflux urétéral : 1 cas,
- incontinence urinaire à l'effort : 2 cas,
- vessie de lutte par hypertrophie prostatique : 1 cas,
- rétention aigue : 1 cas (myotonie vésicale ?)

H- LES MANIFESTATIONS ORL, -

En dehors de la pathologie malformative (palais ogival) ou des modifications de la voix (nasonnée), ces anomalies sont peu signalées par les auteurs. Nous avons cependant été surpris de leur fréquence dans notre série :

- voix nasonnée : 26 cas,
- hypoaccousie unilatérale ou bilatérale de type perceptionnel : 9 cas,
- troubles de la déglutition avec fausses routes : 8 cas,
- troubles articulatoires : 6 cas,
- palais ogival : 5 cas,
- dysphagie : 2 cas,
- atrophie linguale : 2 cas,
- syndrome vestibulaire central : 2 cas,
- ostéopétrose bilatérale des rochers : 1 cas avec diplégie faciale,

- ma croglossie : 1 cas,
- fente palatine : 2 cas,

Nous comprenons mal le mécanisme de cette surdité qui semble être fréquente, les autres anomalies pouvant relever d'un contexte malformatif. Il peut se discuter une myotonie des muscles du marteau et de l'étrier.

I - LES TROUBLES DES PHANERES -

La calvitie semble être le trait le plus précoce et le plus caractéristique de la maladie, frappant essentiellement les patients de sexe masculin, de topographie particulière, frontopariétale. 35 de nos patients en sont atteints.

Les autres altérations de la peau sont mineures. On retrouve une peau parfois hyperkératosique avec des troubles de la sudation. L'état dentaire est aussi souvent défectueux.

J - LES COMPLICATIONS OBSTETRICALES -

Nous avons observé ci-dessus que les mères atteintes pouvaient donner naissance à des enfants avec des formes néonatales gravissimes.

La maladie intervient aux différents stades de la grossesse, voire même avant la conception, lorsqu'il existe une stérilité, ou une insuffisance ovarienne.

1°- Au cours de la grossesse :

Au cours du 1er trimestre, les avortements par présence d'un oeuf anormal sont fréquents. Au 2ème trimestre, il peut apparaître une incompetence fonctionnelle utérine, avec parfois myotonie du muscle utérin. C'est surtout à partir des 24-28^e semaines (SARNAT (204) que la détérioration se produit et on peut supposer un effet de la progestérone sur le potentiel membranaire ou sur le pool de potassium. Ceci est également signalé par HOPKINS (117) qui constate un épuisement musculaire de la femme au 7ème mois. Il faut noter aussi l'extrême fréquence d'hydramnios (WEBB (249) - SARNAT (204) DELHUMEAU (62)). Celui-ci peut-être la conséquence d'une destruction intestinale du fœtus, ou des troubles de la déglutition du liquide amniotique. Cette atteinte a été décrite dans la myopathie myotubulaire liée à l'X mortelle. Il est aussi noté une réduction des mouvements fœtaux.

La grossesse influence aussi la maladie de STEINERT, souvent en exagérant la myotonie, la fatigue musculaire, accès de flutter auriculaire. Ces poussées évolutives débutent au 3ème trimestre, le mécanisme de ces variations reste mystérieux, s'agit-il d'une action de la progestérone sur la perméabilité cellulaire?

2° - Le travail :

Il, survient souvent de manière prématurée. La dilatation cervicale est longue, l'utérus assez inerte comme le montre les tracés d'enregistrement, la moyenne de la dilatation cervicale est de 3h.30' (SARNAT), plus rapide si le muscle est myotonique.

Le travail peut se prolonger par fatigue maternelle et manque d'expulsion volontaire. L'intervalle prolongé entre contraction et relaxation complète, serait pour HOPKINS (117) beaucoup plus corrigé par la quinine que par l'ocytocine.

3° - L'accouchement et la période du post partum :

Hormis les complications foetales propres, il faut noter la fréquence des hémorragies du post partum par atonie utérine de rétention placentaire. La survenue d'une présentation par siège semble non négligeable.

Sur 35 femmes de notre série ayant eu des grossesses, les problèmes obstétricaux ont été extrêmement fréquents. Certaines grossesses n'ont pu être menées à terme qu'avec de multiples précautions et à l'aide de traitements hormonaux :

- . fausses couches : 17 cas,
- . morts-nés : 10 cas,
- . prématurés : 3 cas,
- . complications lors du travail : 2 cas,
- . hydramnios : 2 cas,
- . grossesse extra-utérine : 1 cas.

13 femmes sont demeurées stériles. Les complications obstétricales fréquentes peuvent se répéter chez une même femme.

K - LES FORMES INFANTILES -

Cette affection touche rarement l'enfant et revêt alors un aspect particulier. Elle peut se manifester dès la naissance, mais les symptômes ne sont pas caractéristiques. Ce n'est que l'incidence d'une histoire familiale qui peut suggérer la maladie.

La transmission génétique est presque toujours le fait de la mère, rarement celle du père, la pénétrance du gène semble complète par

les femmes.

Schématiquement, on oppose les formes néonatales et les formes d'infantiles précoces.

1° - Les formes néonatales :

HARPER en 1975 (102), AICARDI et col. (4) soulignent des anomalies de la grossesse, une diminution des mouvement foetaux, une fréquence du siège et de l'hydramnios. Cet hydramnios pourrait être dû à un trouble de la déglutition du fœtus. La distribution des poids à la naissance est déviée vers les poids faibles. Il ya peu de prématurité, mais plutôt un retard de croissance intra utérin.

Dans les cas majeurs, où les formes néonatales sont gravissimes, les décès sont fréquents dans les premiers jours. Le risque est dominé par une détresse respiratoire paralytique liée à une faiblesse des muscles intercostaux, une surélévation du diaphragme, compliquée d'un encombrement pulmonaire, de fausses routes par inhalation de liquide amniotique ou d'aliments. Cet état peut conduire à la nécessité d'une assistance respiratoire. Une sonde gastrique est souvent mise en place en raison de la faiblesse ou l'impossibilité de succion et des troubles de déglutition. Enfin ces enfants sont HYPOTONES, la tête de côté les membres en position de "grenouille", le faciès atone, la lèvre supérieure en accent circonflexe. Souvent il est observé des pieds bots équins, avec dorsiflexion limitée, une atrophie musculaire. Les réflexes ostéotendineux sont diminués ou abolis et les réflexes archaïques parfois absents.

Dans les formes moyennes ou légères, on peut seulement constater une diplégie faciale, une hypotonie, des troubles de la déglutition et de la succion temporaires (PARKER - 179).

PRUZANSKI (187) propose le terme de dystrophie myotonique dysembryoplasique pour ces formes néonatales, qui débutent parfois même in utéro. Il est donc supposé une involution multisystémique survenant pendant la vie embryonnaire, et les malformations congénitales sont fréquentes :

- pieds équins ou varus équins ,
- cyphoscoliose, lordose,
- micrognathie, palais ogival ,
- cryptorchidie,
- éventration par hernie diaphragmatique, hernie inguinale,
- cardiopathies congénitales: tétralogie de FALLOT

A cet âge là, il n'existe pas de cataracte, pas de troubles endocriniens, ni desphànères , ni myotonie clinique. Au bout de quelques

semaines, une myotonie électrique peut apparaître. Les examens biologiques sont également normaux, seule la biopsie musculaire peut déjà montrer des anomalies (FARKAS-FARDEAU (78). Elle montre une diminution du calibre des fibres, une augmentation des centralisations nucléaires, avec de volumineux noyaux clairs. Les préparations utilisant les activités oxydatives notent un " halo " clair en périphérie des fibres. En microscopie électronique, ces " halos " sont constitués de sarcoplasmes avec des grains de glycogène, des myofilaments et de rares mitochondries. Par ailleurs, il existe une prédominance numérique des fibres de type II, avec réduction de leur taille, mais pas d'atrophie significative des fibres de type I. Les masses sarcoplasmiques latérales, les fibres annulaires seraient moins fréquentes que chez les adultes. (KARPATI -132).

C'est surtout l'histoire familiale qui apporte ici le diagnostic et permet de surveiller les grossesses des mères myotoniques.

2° - Les formes infantiles précoces.

De diagnostic plus facile, véritable " STEINERT miniature", elles surviennent soit après l'évolution d'une forme néonatale, soit en réalisant le mode d'entrée dans la maladie.

L'amyotrophie est constante, souvent prédominante au niveau de la face, réalisant une diplégie faciale (deJONG - VANIER -239) avec ptosis bilatéral, atteinte des masséters, troubles articulaires et de l'écoulement salivaire. Le cou est fin et grêle, l'atteinte des membres et celle du reste de la musculature est identique à celle de l'adulte. Souvent méconnue chez l'enfant, la myotonie est en fait constante, mais mineure, devant être recherchée très minutieusement, n'apparaissant parfois qu'après la première année. (VERGER -240) THOMASEN en 1948 (230) note une myotonie mécanique à l'âge de deux ans, et VANIER en 1960 (239) à l'âge de neuf mois. Le retard mental semble quasi constant (94% des cas). Pour MUNDLER (169) l'évolution spontanée des formes néonatales se ferait vers une oligophrénie et dépendrait de la qualité de son environnement socio affectif. MAAS et PATTERSON (153) considèrent la diminution du quotient intellectuel comme un trait de la maladie avec une moyenne de Q.I. égale à 80. Les autres signes cliniques sont plus discrets: la cataracte, la calvitie, les troubles endocriniens, ne voient guère avant l'adolescence. Dans notre série, il est remarquable d'observer un début de cataracte à l'âge de 10 ans. GIROUD (90) dans sa thèse, note une perturbation des électrorétinogrammes dans les formes infantiles.

La diminution des fonctions gonadiques n'est pas manifeste avant l'âge de 15 ans. Par contre, chez l'enfant, on peut déjà observer une diminution des gammaglobulines afin de les prévenir d'une majoration des risques infectieux. Sur le plan radiologique, BELL (20) AIRCARDI(3) soulignent la présence d'os minces, au niveau des os longs et des côtes et une surélévation des coupes diaphragmatiques, surtout à droite. Chez l'enfant, les troubles cardiovasculaires sont rarissimes, sauf lorsqu'ils sont néonataux sous forme de malformations, parfois mortelles.

Au total, la fréquence de la transmission par la mère (DYKEN 69) suggère " un effet maternel " :

- substance toxique ou hormone agissant sur le fœtus,
- défaut de la circulation placentaire réalisant une anoxie chronique,
- contrôle génétique biologique, avec apparition de plus en plus précocement des signes de la maladie, et de manière de plus en plus sévère,
- anoxie périnatale acquise: atteinte respiratoire du nouveau-né, source de retard mental.

Cependant tous les enfants de mère STEINERT ne sont pas atteints, donc s'il existe un facteur humoral, il ne pourrait agir que si l'enfant est porteur du gène de la dystrophie myotonique.

Nos observations des formes infantiles sont résumées ci-dessous :

Formes néonatales: 3 cas.

Obs. 13 - B..... Florence, née le 25.9.69.

Il s'agit d'une maladie de Steinert familiale dont la mère atteinte, meurt en 1977 d'une insuffisance respiratoire. Florence a deux frères et sœurs en bonne santé, deux autres sont morts à la naissance.

A l'accouchement, l'enfant subit une anoxie prolongée, avec grande hypotonie, diplégie faciale, troubles de la succion et déglutition, fracture de clavicule, il n'existe pas de réaction myotonique, mais une myotonie électrique dépistée dès le premier mois, ni aucun réflexe de posture ou de redressement à l'âge de deux mois et demi. Examen radiologique normal.

- en 1970 : ne se tient pas debout, ni assise seule, troubles de déglutition.
- en 1971 : se tient assise, ne marche pas encore, hypotonie globale, propreté non acquise, myotonie électrique, vitesses de conduction nerveuses normales.
- en 1972 : se tient debout, constipation, propreté non acquise, faciès un peu figé, hypotonie, atrophie musculaire, réflexes ostéotendineux normaux, pas de myotonie clinique, examen à la lampe à fente normale, troubles de repolarisation à l'E.C.G. : reins de pyélonéphrite et lithiase rénale sous forme de 3 calculs coralliformes, opérée: bilan thyroïdien normal, ainsi que les enzymes musculaires et le bilan phosphocalcique : myotonie électrique et apparition d'un tracé myogène.
- en 1973 (trois ans neuf mois) énurésie nocturne, acquisition de la marche, réaction myotonique à la décontraction des mains, marche

lente avec élargissement du polygone, pieds plats, diminution des sternocleidomastoïdiens, amyotrophie des membres inférieurs, faciès figé, réflexes ostéotendineux obtenus: strabisme convergent de l'oeil gauche, examen à la lampe à fente normal: infections urinaires, dilatation urétérale droite et reflux droit, incontinence urinaire: diminution des gammaglobulines, facteur Luthéran (a-b+) comme ses frères et soeur Marc, Liliane et Pierre: tracé E.M.G. identique à la biopsie musculaire fibre de calibre régulier sans homogénéisation cytoplasmique, reins de pyélonéphrite aiguë.

- en 1974: état stabilisé, bonne évolution psychique, caryotype normal,
- en 1975: progrès psychomoteurs, faiblesse des orbiculaires,
- en 1976: va bien, peut courir,
- en 1977: faciès figé, réaction myotonique importante, réflexes obtenus, amyotrophie de la ceinture scapulaire et pelvienne, atrophie des masséters,
- en 1978: manque d'initiative, réaction myotonique très gênante, quelques chutes à la marche,
- en 1979: musculature identique, suit un cours de perfectionnement scolaire: à la lampe à fente début de cataracte à gauche avec points scintillants bleus dans la zone équatoriale inférieure, papilles floues au fond d'oeil, diminution des gammaglobulines à l'électrophorèse (6,9%) et augmentation des alpha 2 globulines.

Obs. 27: V..... Valérie née le 22.06.75.

La mère est atteinte d'une maladie de Steinert et il existe un phénomène d'antéposition familial. Il n'y a pas de troubles graves à la naissance mais on constate des pieds bots bilatéraux, avec varus équin, réflexes ostéotendineux vifs, ~~fond~~ d'oeil normal: une myotonie électrique est observée au 5^e jour dans les palmaires et les muscles jambiers antérieurs.

- en 1976: se tient debout avec appui, diminution de la flexion dorsale des pieds, myotonie électrique, à l'E.M.G.
- en 1977: croissance normale, plutôt pléthorique, steppage bilatéral,
- en 1980: gynécomastie, plutôt pléthorique, grande 1,16 m., chutes fréquentes, hypotonie, petite myotonie de langue, faiblesse orbiculaire des paupières, E.M.G.: averses.

Obs. 34: B..... Sylvie née le 15.4.78.

La maladie est familiale, la mère atteinte, ayant déjà eu un enfant mort-né. La grossesse est compliquée d'un hydramnios et l'enfant naît prématurément à 37 semaines avec un poids de 2 kg450. A la naissance: grande hypotonie généralisée, pauses respiratoires, pieds équins, équinisme irréductible, flexion des cuisses sur le bassin, diplégie faciale, succion faible, atrophie musculaire des membres inférieurs, les réflexes sont abolis, plafonnement oculaire: un premier E.E.G. montre une activité de veille faible pour l'âge, élévation des LDH, CPK, des transaminases IgM à 16 mg%. Le caryotype est normal, groupe ~~rhésus~~ ARh+, test de Coombs négatif, une exanguino-transfusion est réalisée. Enfin, il existe une dolichocéphalie et des côtes de type Lobstein.

- un mois plus tard, asymétrie faciale, E.E.G. normal, début d'amélioration des troubles de la déglutition, T.S.H. plasmatique normal, ~~tracé~~ E.M.G. suspect d'atrophie myogène avec excitabilité musculaire anormale sans averses vraies; normalisation des enzymes musculaires, pas d'anomalies à l'examen à la lampe à fente.
- deux mois et quatre mois plus tard: persistance des pieds en varus équins, mauvaise tenue de la tête, aucun appui plantaire, ni redressement.
- le 5.3.1979: faciès mobile ainsi que les membres supérieurs, abolition des réflexes ostéotendineux, aux membres inférieurs tendance à l'équinisme, hypotonie axiale majeure, allure athétosique des mouvements des membres supérieurs.

Formes infantiles : 5 cas.

Obs. 21 : T. Michel , 11 ans.

Mère atteinte , faciès de Steinert typique, myotonie active et mécanique faiblesse des orbiculaires, palais ogival, mauvaise implantation dentaire. Les réflexes ostéotendineux sont abolis, petite débilité et syndrome adiposo génital. A l' E.M.G., présence d'averses myotoniques dans les épitrochléens droits et tracé d'allure myogène.

Obs.22 : T. Odile, 8 ans, (soeur du précédent),
Faciès typique, atrophie des sternocleido mastoïdiens, hypotonie générale, palais ogival, dents cariées, petite myotonie des deux mains, réflexes ostéotendineux obtenus. A l' E.M.G. averses myotoniques dans les épitrochléens gauches.

Obs. 47 : M. Sylvie, née le 20.8.63.

Maladie de Steinert familiale, mère atteinte, la naissance est normale, rachitisme les premières années, traité par U.V. début 1973, il apparaît une myotonie de la main active et mécanique, diminution des orbiculaires des paupières, des lèvres, des sternocleidomastoïdiens: démarche un peu dandinante sans steppage, les réflexes ostéotendineux sont obtenus. le Q.I. est diminué à 78 et il existe des difficultés scolaires.

- en 1974 : (11 ans): opacités cristalliniennes postérieures à l'examen à la lampe à fente, ECG normal, à l'E.M.G. averses myotoniques et tracé myogène dans les palmaires, le pouce droit, les jambiers antérieurs. La biopsie musculaire montre des fibres sarcoplasmiques, rares centralisations nucléaires, multiplications nucléaires périphériques discrètes. Avec étude de l' ATPase atteinte à type de groupement par type faisant discuter une atteinte neurogène associée. l'H.G.P. est plate, l'hyperinsulinisme discret, bilan thyroïdien normal, dosage des stéroïdes urinaires subnormal. Diminution des gammaglobulines à 10% avec baisse des IgG et IgA, absence d'anticorps antimuscle, nucléaires, thyroïde, surrénale, estomac, bilan phosphocalcique normal. Le caryotype est normal, et le groupe sanguin B Rh+, W29 (Da 22+) HLAI2+.

Obs.65 : B. Nadège , 12 ans.

Mère atteinte, pas de problème à la naissance, bons sternocleidomastoïdiens, faciès rond, pas de myotonie, abolition du réflexe achilléen droit. L'E.M.G. montre un tracé de contraction musculaire suspect avec augmentation des potentiels polyphasiques de durée brève. Aldolase 3,6 mUI et CPK à 47 UI.

Obs.75 : B. Yannick , 10 ans.

Née normalement, après une grossesse difficile, ayant nécessité une thérapeutique hormonale. Est opérée à l'âge de 8 ans de pieds varus équins, grande difficulté à la marche, à la préhension des mains, atrophie distale des loges antéroexternes, steppage bilatéral, atrophie des sternocleidomastoïdiens, des orbiculaires, myotonie active discrète. Le Q.I. est bas à 54, débilité mentale, examens ophtalmologiques normaux, à l' E.M.G. averses myotoniques dans les épitrochléens droits, biopsie musculaire : lésions myogènes discrètes sans aspects spécifiques de Steinert. Aux radiographies: asymétrie des fosses occipitales , pas de malformation palatine mais palais ogival. Bilan biologique : F.S.H. inférieur à T.U.S., stéroïdes urinaires normaux, sortie de GH sous arginine, nette augmentation de TSH sous TRH HGP et bilan thyroïdien normal. La créatinurie est égale à 290mg/1 et la créatinurie égale à 1360 mgl, enzymes musculaires normales, augmentation des alpha 2 et bêta globulines et des IgM, anticorps antiestomac à 1/10°, nucléaire, thyroïde, muscle et surrénale absents, antitesticulaires et spermatozoïdes négatifs, augmentation de la transferrine, haptoglobine et alpha 1 antitrypsine: groupe A1 Rh+, caryotype normal, facteur Luthéran (A-b+).

- Chapitre III -

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES SPECIFIQUES -

I - ELECTROMYOGRAPHIE -

	Obs	Myotomie	Av.m.	M	N	VC NM	Stim. repet	A.D.	Aspect	ROT	Age
1		+	+	+					hypertr.	↘	30 ans
2		+	+						atroph.		20
3		+	+	+					atroph.		29
4		+	+	+					atroph.		18
5		+	+	+		N			atroph.	↘	42
6		+	+	+				+	atroph.	0	50
7		+	+	+			ZZ		atroph.	+	43
8		+	+	+					atroph.	0	59
9		+	+	+		N			atroph.	0	31
10		+	+			↘			atroph.		52
11		+	+	+					atroph.		29
12		+	+	+		N			atroph.	0	32
13	1969 1973	0	+								1ms.
14		+	+	+					atroph.		4
15		+	+	+		ZZ			atroph.	+	43
16		+	+	+		ZZ			atroph.		20
17		+	+	+		↘			atroph.	0	71
18		0	+	+				+	atroph.	0	39
19		+	+	+					atroph.	0	65
20		+	+	+		ZZ			atroph.	0	51
21		+	+	+					N	↘	35
22		+	+						N	↘	11
23		+							atroph.	+	8
24		+	+						atroph.	↘	23
25		+							atroph.	0	40
26		+	+	+					atroph.	?	?
27		0	+						N	0	22
28		+	+	+		ZZ			atroph.	+	5°j.
29		+	+	+		ZZ			atroph.	0	51 ans
30		+	+	+	+	↘			atroph.	+	30
31		+	+	+					atroph.	0	34
32		+	+	+					hypertr.	0	40
33		+	+	+					atroph.	0	43
34		0	suspect	?					N	0	49
35		+	+						atroph.	0	1 ms
36		+							N	+	29ans
37		+	+						obèse	0	?
38		+	+	+		ZZ		+	N	0	41
39		+	+			ZZ			atroph.	0	40
40		+	+	+					N	0	42
41		+	+	+		N			atroph.	0	38
42		+	+						atroph.	0	35
43		+	+						atroph.	0	45
44		+	+						atroph.	0	48
45		+							N	↘	20
46		+	+	+					N		25
47		+	+						atroph.	+	58
48		+	+						atroph.	+	11
49		+	+	+					atroph.	+	33
50		+	+	+					atroph.	+	56
51		+	+	+					atroph.	0	37
52		+	+	+					atroph.	0	34
53		+	+	+					N	0	22
54		+	+	+					atroph.	0	27
55		+	+						atroph.	0	?
56		+	+						atroph.	0	37
57		+	+			ZZ			atroph.	0	47
58		+	+	+					atrophie	0	46
59		+	+	+					atrophie	0	36
									atrophie	0	?

Obs	Myoto nie	Av.M	M	N	VC NM	stim. repet.	A.D.	aspect	ROT	Age
60	+	+	+			↓		atroph.	0	25
61	+	+	+					N	↓	42
62	+	+	+					atroph.		42
63	+	+						atroph.	0	19
64	+	+						atroph.	0	38
65	0	poten. polyphas						N	+	12
66	+	+	+					atroph.	0	34
67	+	+	+					atroph.	0	36
68	+	+						mollet ↗	0	17
69	+	+						mollet ↗		19
70	+	+			↓		+	atroph.	0	46
71	+	+	+					N		22
72	+	+	+				+	atroph.	0	46
73	+	+	+		Z			N	+	22
74	+	+						atroph.	+	20
75	+	+	+		Z			atroph.	+	10
76	+	+	+					atroph.		45
77	+	+	+		↓			atroph.	+	22
78	+	+	+	+	↓			atroph.	+	61
79	+	+			Z		+	atroph.	+	31
80	+	+	+					atroph.	+	66
81	+	+		+				N	+	47
82	+	+		+	↓		+	N	0	48
83	+	+	+					atroph.	0	48
84	+	+	+		Z			atroph.	+	29
85	+	+	+					atroph.	0	44
86	+	+						atroph.	+	14
87	+	+	+		↓			atroph.	0	44
88	+	+	+			ZZ		atroph.		25
89	+	+	+					atroph.	0	60
90	+	+	+		Z			atroph.	0	39
91	+	+	+		↓			atroph.	0	29
92	+	+		+	↓			atroph.	0	34
93	+	+	+				+	atroph.	0	33
94	+	+						atroph.	0	31
95	+	+	+					atroph.	↓	27
96	+	+	+					atroph.		40
97	0	+	+					atroph.		70
98	+	+	+					atroph.		31
99	+	+						atroph.		22
100	+	+	+					atroph.	0	36
101	+	+	+					atroph.	0	38
102	+	+	+					N		15
103	+	+					+	N	+	54
104	+	+					+	N	+	16
105	+	+	+		↓	Z		atroph.	+	54
106	+	+	+	+				atroph.	↓	40
107	+	+				↓	+	atroph.	+	38
108	+	+					+	atroph.		37
109	+	+	+	+	↓	↓		atroph.	0	48
110	+	+	+	+	↓			atroph.	0	27
111	+	+	+		Z			atroph.	↓	48
112	+	+	+					atroph.	↓	36
113	+	+	+					atroph.		31
114	+	+				Z		atroph.	+	64

Obs	Myotonia	Av.m	M	N	VC NM	Stim. repet.	A.D	Aspect	ROT	Age
115	+	+	+		N			atroph.		37
116	+	+						atroph.	↓	28
117	+	+	+		N	N		atroph.	0	50
118	+	+						atroph.	0	34
119	+	+				N		atroph.	+	18
120	+	+	+					N	+	46
121	+	+						atroph.		24
122	+	+						atroph.		68
123	+	+						atroph.	0	45

T7.- Explorations EMG - (Av.m.= averse myotonique, M: myogène, N: neurogène, VCNM = vitesse de conduction nerveuse motrice, A.D.: after discharge, ROT: réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs).

118 de nos patients ont eu au moins un E.M.G. (cf. tableau 7) et nous obtenons les résultats suivants :

- averse myotonique : 116 cas, soit 98,30%,
- tracés myogènes : 76 cas soit 64,4%,
- tracés neurogènes : 8 cas, soit 6,7%,
- nombre de vitesse de conduction nerveuses motrices réalisées : 38,
 - . réponses normales : 23 cas, soit 60,5% ,
 - . réponses abaissées: 15 cas, soit 39,4%,
- nombre de stimulations répétitives réalisées : 15,
 - . réponses normales : 9 cas, soit 60%,
 - . chute de potentiel : 6 cas, soit 40%;
- phénomène d'after discharge : 13 cas,
- tracés suspects : 2 cas.

Lorsque les vitesses de conduction nerveuses motrices sont abaissées, on constate généralement une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux. Les tracés ont été essentiellement effectués sur les muscles fléchisseurs distaux.

ERB et HUET (72), à la fin du 19^e siècle, décrivaient les premières réactions électriques des muscles myotoniques.

A - ANOMALIES HABITUELLES de l' ELECTROMYOGRAPHIE :

Sous stimulation faradique, la contraction ne disparaît que progressivement, tandis que sous courant galvanique, la contraction persiste après passage du courant, réalisant un galvanotonus durable. L'E.M.G. de détection met en évidence:

1° - des averses myotoniques ou décharges myotoniques de type I -

Ce sont des rafales de potentiel pulsant par autorythmicité, réalisant le bruit d'un avion en piqué ou de moto en accélération ou déccélération. Ces potentiels répétitifs pulsent à des fréquences de 40 à 150 c/s mais avec une variation de l'amplitude et de la fréquence du potentiel au cours de la même salve. Ces potentiels correspondent soit à un potentiel de fibre, soit à un potentiel unitaire, par phénomène musculaire local, non aboli par le curare. La salve ne dure que quelques secondes.

Ces salves peuvent être déclenchées soit par l'insertion de l'aiguille, soit sa mobilisation, la percussion du muscle, le début de contraction volontaire ou par stimulation du nerf moteur. Cette myotonie est influencée par la température et la répétition du mouvement.

2° - le phénomène d'after discharge -

Il traduit électriquement la persistance de la contraction musculaire.

3° - l'after spasme -

Décrit par DENY BROWN et NEVIN en 1941 (65), il correspond à de larges courants d'action, non déclenchés par la percussion et qui viennent parfois en surimpression sur la salve, disparaissant après curarisation ou novocainisation. C'est un argument pour un phénomène d'origine neurogène.

B - LES VITESSES DE CONDUCTION NERVEUSE ET LES REPONSES EVOQUEES -

ISCH-TREUSSARD (123) examine 10 patients atteints de maladie de Steinert, la réponse évoquée de muscles sous proximaux et de muscles distaux est souvent désynchronisée et de durée augmentée, supérieure à 10ms et pouvant atteindre 22 ms. Les vitesses de conduction restent cependant dans les limites de la normale.

Mais lorsque l'atrophie distale est très importante, les vitesses de conduction peuvent s'allonger. L'allongement de la réponse évoquée par stimulation du point supérieur pourrait être dû à l'adjonction d'une réponse antidromique qui fait défaut à la stimulation du point inférieur, dans cette hypothèse les vitesses de conduction seraient hétérogènes. Mc COMAS retrouve des vitesses en général normales (155).

MONGIA (166) réalise cette étude chez 13 patients : au niveau des membres supérieurs les vitesses de conduction nerveuse motrices dans le cubital et le médian sont habituellement normales. Aux membres inférieurs, les vitesses motrices sont souvent ralenties à 36,39 m/s. Les vitesses sensitives antidromiques sont inconstamment atteintes et le sont lorsque les motrices

ralenties: les vitesses de conduction sensibles peuvent être ralenties, mais les potentiels évoqués somesthésiques sont en règle normale.

Quant au ralentissement des vitesses de conduction nerveuses motrices notées, dans notre série, dans 39,4% des cas, ils sont, en général, modérés (sauf dans un cas, où l'on peut discuter une neuropathie toxique et carencielle associée). Ils peuvent être soit le reflet de l'atteinte neurale spécifique, soit la répercussion sur la conduction motrice des modifications thermiques fréquentes chez ces sujets, ayant souvent des troubles vasomoteurs avec des extrémités froides. Dans notre travail, la température locale du segment de membre étudié n'a pas été notée et nous n'avons pas travaillé après réchauffement systématique du membre.

C - LES STIMULATIONS REPETITIVES -

Les études sont ici plus nombreuses. Mc COMAS (156) a effectué des stimulations répétitives dans le court extenseur des doigts chez 17 patients à 3c/sec., 2c/sec., 50c/sec. Il n'enregistre des réponses myasthéniques que dans deux cas et suggère une modification possible de la plaque motrice dans la D.M. COLIN BROWN (51) réalise des stimulations répétitives à 10c/sec.: la chute de l'amplitude du potentiel d'action représente la fatigue musculaire. Chez le sujet normal, le potentiel ne chute pas, au contraire l'augmentation d'amplitude du potentiel en début de stimulation indique un raccourcissement musculaire ou une meilleure synchronisation. La chute du potentiel dans la dystrophie myotonique serait liée au degré de myotonie, une proportion de fibres musculaires ne peut donc soutenir leurs réponses aux stimulations après avoir été au repos, mais le potentiel ne chute plus après une courte période d'activité. Immédiatement après, des stimulations très rapides, l'amplitude du potentiel d'action tend à être transitoirement déprimée, comme une dépression post-tétanisante.

Dans notre étude, nous avons observé, et particulièrement dans l'observation 109, une chute précoce du potentiel. Mais dans la plupart des cas, le phénomène d'amélioration du décrement par la répétition de la contraction ou des trains de stimuli, n'a pas été étudié spécifiquement.

MONGIA (166) remarque plusieurs types de réponses aux stimulations répétitives :

- des réponses normales au début de la stimulation,
- des réponses anormales :
 - . type A : une chute de 25% d'amplitude à la 30^e seconde après une stimulation à moins de 15 c/sec. et de plus de 40% pour une stimulation à 20-25 c/sec. avec un phénomène d'épuisement tardif.

- type B : un épuisement précoce peu après le début de la stimulation de 15 à 30% pour les premiers potentiels.
- type C : peu après le début de la stimulation à 5 c/sec., le potentiel augmente de manière significative d'amplitude de 30 % avec une augmentation précoce et une augmentation tardive.

La réponse décrémenteielle du potentiel d'action est plus importante à fréquence élevée (50c/sec.) Certains patients fournissent une réponse myasthénique mais de manière très transitoire. AMINOFF (6) retrouve aussi une réponse décrémenteielle mais elle ne serait pas fonction du degré d'atteinte musculaire WILES (251) enregistre des muscles dystrophiques en état de contraction musculaire soutenue et constate une importante fatigue musculaire soutenue pour laquelle il envisage deux hypothèses :

- faiblesse d'origine neurogène : par contraction inapproprié de muscles synergiques -
- faiblesse d'origine myogène: par défaut d'activation du sarcolemme et défaut du couplage excitation-contraction donc défaut du mécanisme contractile.

D - LE REFLEXE à l'ETIREMENT -

Celui-ci a été étudié par NILSON (173). Des stimulations répétitives sont réalisées dans le cubital, le médian et l'amplitude du potentiel d'action est mesuré après 10 secondes de contraction volontaire. D'autres trains de stimulation sont réalisés en salves de 5 secondes à une fréquence de 40 hertz. Les potentiels d'action réflexe (" T reflex" sont recueillis sur le quadriceps après percussion au marteau. L'amplitude du potentiel d'action musculaire et réflexe diminue après effort volontaire dans la dystrophie myotonique. Cette chute d'amplitude serait fonction de l'état clinique. Ici la diminution du T réflex après contraction peut être due à une réponse myotonique induite par la contraction conduisant certaines fibres musculaires à une période réfractaire.

E - LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE -

L'étude des propriétés pré et post synaptiques par HOFFMANN (115) met en évidence des changements post synaptiques dus à une perte d'influence présynaptique. Les principales anomalies des fibres myotoniques semblent être une dépolarisation partielle et des oscillations spontanées du potentiel transmembranaire. Un manque de sodium provoquerait une réduction du potentiel membranaire membranaire qui favoriserait les oscillations. Le désordre fondamental au niveau de la jonction neuromusculaire pourrait être une sortie inappropriée de sodium ou une augmentation de la perméabilité membranaire au sodium. Les mécanismes présynaptiques, les potentiels de plaque motrice, le contenu en acétylcholinestérases et le couplage

excitation-contraction sont normaux. Les examens histologiques confirment des morphologies présynaptiques normales:

F - LES PROPRIETES de la FIBRE MYOTONIQUE -

Les nombreux travaux de Mc COMAS ont permis une approche électrique de l'étude de ces membranes musculaires. Le potentiel de repos de membrane est significativement réduit, mais ceci n'est pas spécifique de la dystrophie myotonique. Les stimulations intracellulaires montrent une hyperexcitabilité dans la myotonie.

G - REDUCTION du NOMBRE des UNITES MOTRICES -

C'est encore à Mc COMAS que nous devons cette appréciation (157), au cours d'une étude de 198 muscles chez 102 patients, et déjà suspectée par Mc DERMOT (158) en 1961.

La perte des unités motrices se retrouve surtout au niveau des muscles distaux. La taille des unités motrices est à peu près identique à celle des groupes témoins. Il n'y a pas de relation possible avec l'âge.

La réduction de nombre dans les petits muscles distaux peut atteindre 60%. Les gros muscles seraient moins atteints. L'amplitude du potentiel d'unité motrice demeure normal. L'atteinte du motoneurone pourrait se manifester depuis la naissance, par retard de l'innervation musculaire pendant la période foetale, expliquant que certains muscles n'aient pas leur pool complet d'unités motrices.

Mais, d'un autre point de vue, les premiers effets du processus myopathique sont une réduction du nombre de fibres musculaires pour une population d'unités motrices normales. La dénervation supposée ici ne serait pas secondaire au processus myopathique. On peut en conclure qu'il existe soit une association myopathique-neuropathie, soit un processus neurogène primitif induisant un processus myopathique secondaire.

Dans l'une ou l'autre des hypothèses, ceci expliquerait l'existence de tracés de type neurogène que nous avons rencontré surtout au niveau des muscles distaux, soit 6,7% de nos cas.

Il existe un certain nombre d'anomalies caractéristiques sur le plan électromyographique qui doivent être systématiquement recherchées dans cette affection. Ce sont principalement les averses myotoniques mais on peut étendre l'examen à une étude des vitesses de conduction nerveuse motrices lorsque les réflexes ostéotendineux sont abolis ou diminués. D'autre part, il semble inutile de réaliser plus fréquemment des stimulations répétitives puisque 40 % de nos patients présentent une chute d'amplitude. Ceci pourrait être le reflet d'une certaine fatigabilité musculaire.

II - ETUDE RADIOLOGIQUE -

Les anomalies radiologiques sont à la fois assez diffuses et mineures. Elles ne participent pas vraiment au diagnostic de la maladie, surtout lorsqu'elles sont osseuses.

LEE (144) a repris l'étude de ces traits en étudiant 18 malades.

A - SIGNES OSSEUX .

1° - Au niveau de l'extrémité céphalique, le trait le plus important est peut-être la faible dimension de la selle turcique, dont la surface peut-être calculée selon la formule DICHIRO et NELSON (47).

$$\frac{\text{Longueur} \times \text{profondeur} \times \text{largeur}}{2 \times 1.000} \quad 003$$

La moyenne obtenue dans la dystrophie est de 425,5 mm³ contre 594mm³ chez les témoins.

La tendance est à la brachycéphalie, avec hyperostose frontale interne et occipitale, les sinus frontaux sont bien développés. D'autres anomalies sont inconstantes

- variation de l'angle mandibulaire, 14° 6 contre 132°20 chez les témoins.
- diminution de la distance interorbitaire faisant état d'un léger hypotélorisme
- diminution de l'angle basal et de l'angle nasal, soit plus rare.

2° Au niveau du reste du squelette :

- rares scolioses,
 - pectus excavatum,
- sont parfois rencontrés.

Les phénomènes hyperostotiques sont fréquents (SPENGOS 217) apparaissant précocement, peut-être plus intense chez les femmes.

B - SIGNES VISCERAUX.

1° - Au niveau cérébral :

REFSUM (192) a pratiqué des pneumoencéphalographies chez 10 patients adultes jeunes. Il semble relever un élargissement du système ventriculaire de 2mm à 64,8 mois d'intervalles. Il existerait un certain degré de relation entre évolution clinique et le degré de dilatation, prédominant sur le 3ème ventricule.

2° - Au niveau digestif et urinaire :

Les anomalies ont déjà été envisagées plus haut : atonie, diminution du périltisme, dilations, lithiase

Nos constatations personnelles sont les suivantes :

Hyperostose : 43 cas		
frontale interne	occipitale	diffuse
16	21	6

CRANE

petite selle turcique	ostéose rocher	dolichocéphalie
6	2	2

Atteinte colonne vertébrale : 23 cas			
scoliose	cyphose	arthrose	spina bifida
10	3	8	2

Anomalies plus rares :

- . asymétrie du bassin : un cas,
- . côtes type Lobstein : un cas,
- . malformation costale : un cas,
- . kyste saccroccygien : un cas.

- Chapitre III -

- E T U D E B I O L O G I Q U E -

Des anomalies biologiques fréquentes sont citées dans la maladie de STEINERT. Nous ne reprendrons pas ici les anomalies endocriniennes.

A - LES ENZYMES MUSCULAIRES -

Peu de perturbations sont rapportées. Trois types d'enzymes sont étudiés = adolase, créatine phosphokinase (CPK), lactodéshydrogénase (LDH).

Les résultats diffèrent de ceux rencontrés dans les autres myopathies.

Obs	mUI aldo	UI CPK	UI LDH	Obs.	mUI Aldo	UI CPK	UI LDH
O1	N	N		O2	N	N	N
O3	↗	↗	↗	O4	N	N	
O5	N	N	N	O8	N	N	N
O12	6,8	63	380	O13	N	N	
O17	N	150	N	O18	2,2	↗	↗
O19	N	N		O20	3,9	117	
O26	1,3	25		O33	1,5	43	149
O34		657	700	O40	↗	↗	↗
O41	5,6	67	300	O49	8,4	50	
O51	5,2	50	200	O57	N	N	200
O58	5	↗	339	O60		400	
O64	4,3	134		O65	3,6	47	
O66	4,08	59		O67	5,6	N	
O68	N	N	N	O72		104	530
O73	↗	↗	↗	O74	N	N	
O75		N		O76	N	N	
O77	↗	↗		O81	N	N	N
O82			↗	O83	N	N	N
O84	↗	↗	↗	O86		87	
O88	N	N	N	O89	5,6	134	410
O90	↗		↗	O91	↗	↗	↗
O92	↗	↗	↗	O93	5,2	↗	
O85		92		O95	N	N	N
O100	3,8	N	N	O102	N	55	
O105	7	84	300	O111			N
O112	↗	↗	↗	O113		N	
O114	↗	N	↗	O115	N	N	N
O116	4,5	100		O117	4,1	55	
O118	3,4			O119	N	↗	
O120	N	N	N	O123	0,5	45	180
O87		↗					

T8 - Dosages des enzymes musculaires.

63 dosages enzymatiques ont été effectués :

- . aldolase : 53 dosages, 13 fois élevés à des taux modérés,
- . CPK : 59 dosages, 31 fois élevés à des taux modérés (120 U.I en moyenne,
- . LDH : 37 dosages, 19 fois élevés.

B - LE SYSTEME PROTEIQUE -

1° - Le turn over des globulines :

Les gammaglobulines sont catabolisées au rythme de 6% par jour renouvelées par une synthèse quotidienne de 30 mg/Kg de poids corporel. Le turn over T 50 est en moyenne de 20 jours. Le déficit constaté, il y a seulement quelques années, par ZINNEMAN et ROSTEIN (260) en 1956 semble essentiellement porter sur les immunoglobulines G.

WOCHNER en 1966 (254) a bien mis en évidence l'accélération du catabolisme des IgG dans la DM., 14% des IgG circulantes sont métabolisées par jour dans la DM. Il n'existe pas de défaut de synthèse ni de fuite protéique. L'erreur métabolique est spécifiquement dirigée vers les chaînes II des IgG, qui est une fraction caractéristique de cette immunoglobuline. On peut se demander si le système protecteur des sites d'IgG n'est pas saturé, augmentant ainsi la fraction métabolisable. Si on injecte des IgG de DM chez des témoins, on observe une demie-vie normale.

JENSEN (126) en 1971 réalise des marquages isotopiques chez 8 patients, chez 4 le taux sérique est abaissé et le taux de la fraction des IgG catabolisée est augmenté chez 5 patients, mais la fraction intra-vasculaire et le taux de synthèse de IgG demeurent normaux. Il existerait ainsi une corrélation inverse entre le taux IgG dans le sérum et leur catabolisme. Dans cette série, le métabolisme des IgM serait normal.

ROBERTS (196) sur 38 cas retrouve un taux significativement bas des IgG sériques. Ces anomalies pourraient précéder les manifestations cliniques de la maladie. Le dosage des IgA et IgM ne montre pas de différence avec la série témoin. Très paradoxalement MINGIOLI (164) obtient des résultats contraires.

Ces données sont aussi confirmées par GROVE (97) qui constate de plus une diminution de la capacité de ces sujets à fabriquer des anticorps au cours de vaccinations.

Nos résultats sont résumés dans le tableau suivant (T 9).

Il faut noter le cas particulier de l'obs. 123 où l'on retrouve un pic gamma à l'électrophorèse. A l'immunoélectrophorèse, il existe des chaînes légères kappa avec une élévation des IgG = 2260 mg%/ml, des IgA = 630 mg/100 ml et en très faible quantité dans les urines.

Obs	γ glob. %	Ig	élec albu%	Obs	γ glob. %	Ig	élec. albu.%
O1			$\uparrow \alpha_2$	O3			$\uparrow \alpha_1 \alpha_2$
O4			$\uparrow \alpha_2$	O7		$\uparrow M$	
O12	N	$\uparrow \uparrow M$	N	O13	6,9	N	64,5
O14	N		N	O17			$\uparrow \alpha_2 \beta_1$
O18	N	N	N	O20	13,2	N	
O31	11,4		62	O33	12		61
O34		$\uparrow M$		O38	3,6	$\downarrow G, M$	
O40	7	$\downarrow$		O41	11	$\downarrow$	
O47	10	$\downarrow A, G$	60,8	O57	N		N
O58		$\uparrow M$	$\uparrow \alpha_1 \alpha_2$	O64			$\uparrow \beta$
O66	11,2	$\downarrow A, M$	$\uparrow \alpha_2$	O68	N	$\downarrow$	N
O73	10,4			O75		$\uparrow M$	$\uparrow \alpha, \beta$
O77			$\uparrow \alpha, \gamma$	O78	N		N
O76			$\uparrow \alpha, \beta$	O80	10,9	$\downarrow G, M$	$\downarrow \alpha_1 \alpha_2$
O82		$\downarrow$	$\uparrow \alpha_2$	O84	$\downarrow$	$\downarrow$	$\uparrow \alpha_2$
O86		$\downarrow \downarrow G$		O87	$\downarrow$	$\uparrow G$	
O89	11	$\downarrow A$	62,6	O85	N		N
O90		N		O91	7	$\downarrow$	
O92	12	N	$\uparrow \beta$	O93	10,9	N	$\uparrow \beta$
O95	N	N	N	O100	14		$\uparrow \alpha_2$
O105	10	$\uparrow M$		O110		N	
O111	N	$\uparrow A, M$	N	O113		$\uparrow A$	$\uparrow \alpha_2$
O114		$\uparrow M$	$\uparrow \alpha_2$	O115	N	$\downarrow$	N
O116	10		$\uparrow \alpha_2 \beta_2$	O119	5,46	$\uparrow E$	
O120	12		49,5	O123	pic γ	$\uparrow \uparrow G$ $\uparrow A.M.$	$\uparrow \alpha_2 \beta_2$

T 9 - dosage des globulines.

On retrouve ainsi :

- globulines : dosées 32 fois,
diminution 19 fois soit 59 % des cas,
élévation : 1 cas,
taux normaux : 12 cas,

- immoglobulines : dosages 34,
 - taux normaux : 8 cas,
 - diminution globale: 6 cas,
 - diminution des IgG isolée : 4 cas,
 - élévation isolée des IGG : 2 cas,
 - diminution isolée des IgM : 1 cas,
 - élévation isolée des IgM : 9 cas,
 - diminution isolée des IgA : 3 cas,
 - élévation isolée des IgA : 4 cas ,
 - augmentation isolée des IgE : 1 cas,

Dans l'observation 123, le pic d'immunoglobulines est polyclonal (Ig G.A.M.). Il est supposé un défaut métabolique héréditaire portant sur les IgG. Ces anomalies peuvent être retrouvées précocement chez l'enfant.

2° - Les acides aminés -

HARVEY (106) a comparé l'activité arginine-glycine-transamidinase au niveau du cortex rénal chez les chèvres myotoniques et chez des patients atteints de dystrophie myotonique. Cet enzyme permet la formation d'acide guanidoacétique et il est méthylé dans le foie sous l'action de la S- adénosyl 1- méthionine guanidoacétique-acide-transméthylase pour former de la créatine. Cette créatine utilisée dans le métabolisme musculaire est excrétée sous forme de créatinine. Quand la masse musculaire décroît, créatine et créatinine devraient diminuer. Les patients atteints de D.M. semblent excréter moins de créatinine, ceci pourrait être dû :

- à un défaut d'absorption des précurseurs de la créatine : arginine, glycine,
- à une diminution de la formation de l'acide guanidoacétique au niveau des cellules tubulaires rénales où à l'utilisation de l'acide guanidoacétique dans une autre voie métabolique.

En fait, d'après les études d' HARVEY, la chute de la créatininurie serait ici due à une diminution du taux d'activité enzymatique l'arginine-glycine-transamidinase.

BOLTON (25) suggère lui, un défaut de la synthèse de l'acide guanidoacétique (GAA) et ne constate pas de différence entre les taux plasmatiques et urinaires de G.A.A.

Dans la dystrophie, les résultats sont assez contradictoires (EMERY-70) certaines investigations constatent une amino acidurie généralisée, tandis que d'autres auteurs rapportent une excrétion diminuée. EMERY retrouve dans sa série, aucune différence entre les 2 sexes, une augmentation de la créatine urinaire, une baisse de la créatinurie dans la DM, sans variation significative, mais le taux de créatinine semblerait réduit chez les STEINERT adultes. La moyenne des excrétions urinaires de glutamine, glycine et à un moindre degré la thréonine est plus importante.

L'augmentation de l'excrétion de l'ornithine urinaire serait retrouvée chez les enfants dystrophiques. La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le muscle squelettique humain. Les anomalies demeurent mal expliquées.

Un seul de nos patients (obs. 13) F8) a une chromatographie des acides aminés urinaires, celle-ci s'est révélée normale, il s'agissait d'une forme néonatale avec hypogammaglobulinémie.

- C - LES ANOMALIES LIPIDIQUES -

En dehors de toute hypothyroïdie, une élévation du cholestérol est souvent retrouvée. L'étude des lipides est particulièrement intéressante dans cette dystrophie, et nous en reparlerons de manière plus approfondie dans les approches pathogéniques de la maladie. Nous nous contenterons ici de fournir nos résultats.

OBS	Cholest.	Triglyc.	L.T.	OBS	Cholest.	Triglyc.	L.T.
01	3,1			05			
06	N			012	2,6		
016	2,42			014	3,4		
017	1,95			018	N	N	N
020	1,65	N	N	038	6,8mi.		
041	2,58			054	1,96		
057	N	N	N	058	1,65		
059	2,80			066	N	N	N
047	1,85			072		4	
080	3,2			085	2,50		
089	1,63			093	2,40		
095	N	N	N	0118	2,80		
0119	1,90			0120			
0123	3,50	2,66					

T.10 - Bilan lipidique.

L'augmentation du cholestérol est retrouvé 11 fois sur 26 dosages.

L'hypertriglycémie semble fréquente également, 6 dosages élevés sur 11.

Enfin une chromatographie des acides gras pratiquée chez un patient (Obs.4), montre une augmentation de l'acide stéarique, linoléique et arachidonique.

D - L'IMMUNITÉ DANS LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE -

L'étude de l'immunité cellulaire et humorale est réalisée, d'une part par l'étude des lymphocytes chez certains patients, d'autre part, par la recherche des anticorps.

L'étude des anticorps est résumé dans le tableau 11, celle de l'immunité cellulaire sera reprise au cours de l'étude pathogénique de la maladie

OBS	MUSCLE	THYR.	ESTOM.	S.REN.	NUCL HOMOG.	NUCL. RETIC	ADN	SPERM M BAS.	MITO- CHON- DRIE
03	0				0	0	0		
04	0	0			0	0	0		
012	1/10°	1/100		1/4	1/256	1/256			
018	0	0	0	0	1/256	1/256	0		
036	0	0	0	0	0	0	0		0
040	0	0	0		0	0	0		
047	0	0	0	0	0	0	0		
041	0	0	0	0	0	0	0	0	
053	0	0	0	0	1/256	1/256		0	
050	0								
057	1/3°strié	0	0	0	0	0	0		
060	0	0	0	0	0	0	0		
064	0	0	0	0	0	0	0		
066					0	0	0	0	
068	0	0	0	0	1/1024	1/1024	0		
075	0	1/10	0	0	0	0	0	0	
077	1/30	0			1/1024	1/500	0		
076	0	0	0	0	0	0	0		
080					0	0	0		
072	0	0	0	0	0	0	0	0	
089	0	0	1/10°	0	0	0	0		
082	0	0	0	0	0	0	0	0	
084	0	0	0	0	0	0	0		
093	0	0	0	0	0	0	0	0	
095	1/20	0	0	0	0	0	0		
087	0	0			0	0	0	0	
091	0	0	0	0	0	0	0	0	
092	0	0	0	0	0	0	0	0	
0110	0	0	0	0	0	0	0		1/10
0105	0	1/30	1/10	0	0	0	0		

OBS	MUSCLE	THYR.	ESTOM.	S. REN.	NUCL. HOMOG.	NUCL. RETIC	ADN	SPERM. BAS	MITOCHONDRIE
119	1/20	0			0	0	0		
112	0	0	0	0	0	0	0	+	
113	0	0	0	0	0	0	0	0	
114	1/10	0			0	0	0		
115	0	0	0	0	0	0	0		
positifs	6	3	2	1	5	5		1	1

T 11 - Dosage des anticorps.

(anticorps; antimuscle, thyroïde; estomac, surrénale, nucléaire homogène, nucléaire réticulé, A.D.N., spermatozoïdes et membrane basale, mitochondrie).

Le dosage de ces anticorps nous montrent que ces recherches sont rarement positives. les plus fréquents semblent être les anticorps anti muscles et les anticorps antinucléaires homogènes et réticulés. L'observation 12 est à ce propos très particulière.

II J. 32 ans.

Cette patiente développe à l'âge de 14 ans une myotonie, puis 15 ans plus tard apparaît une atrophie des membres inférieurs à la fois proximale et distale, une faiblesse des ceintures, des orbiculaires, des sternocleido-mastoïdiens. Les réflexes sont abolis, il existe une cataracte. Le reste de l'examen est le suivant :

- sur le plan génital : 8 enfants dont 5 décédèrent en période néonatale, certains avec des malformations cardiaques et rénales. Les enfants vivants sont pour l'instant indemnes.
- sur le plan endocrinien : hypertrophie thyroïdienne, avec un état proche de l'hyperthyroïdie, avec HGP normale.
- sur le plan biologique.

A.C.	nucl. homog.	nucl. réticulé	thyroïde colloïde	thyroïde mécos	muscle lisse	muscle strié	S. rén.	Estom.	IgM	LE
Mars 74	0	0	0	1/30	1/10	0	0		↑	
Avril 74	0	0	0	0	0	0				
Sept. 74	0	0	0	1/30	0	0	0	0		
1975	0	0	0	0		0	0	0		
1976	1/64	1/256	0	0		1/10	1/4			
1977	1/256			1/100						
1978	1/64					1/20				0

Dès septembre 1974, il apparaissait une protéinurie glomérulaire, ainsi qu'une anémie et leucopenie, une élévation de IgM. Au médullogramme, il existait une légèrèplamocytose. Le dosage des lymphocytes T et B était normal. Sur la biopsie musculaire, l'immunofluorescence n'apportait pas de renseignements complémentaires.

Ainsi, on peut discuter dans cette observation un désordre immunitaire, peut-être par dysglobulinémie. Cependant, l'association avec la dystrophie myotonique peut paraître fortuite.

SEAY (212) a étudié chez des patients atteints de D.M. la chimiotactisme et la capacité bactéricide et de phagocytose des polynucléaires. Il existerait une diminution du chimiotactisme dans la dystrophie myotonique, mais sans recrudescence particulière des infections. Ce serait seulement un défaut de la surface cellulaire les autres processus de défense cellulaire étant encore suffisants pour prévenir les infections. Peut-on voir une similarité entre mouvements cellulaires et contraction cellulaire par activation "ionique" de la membrane ? Si l'on suppose que la dystrophie est une maladie membranaire, les fonctions de cette membrane peuvent être globalement perturbées.

E - ANOMALIES PLAQUETTAIRES -

L'existence d'une similitude entre thrombosthénine plaquettaire et actomyosine musculaire et la présence d'une activité contractile plaquettaire proche de la contraction musculaire a suggéré à CASTAIGNE et col. (42) l'étude suivante : numération plaquettaire, test de rétention plaquettaire sur billes de verre, test d'agrégation plaquettaire, étude de l'effet de la nicergoline. Il en résulte une augmentation de la sensibilité de plaquettes à l'adrénaline, trois hypothèses pouvant être émises :

- 1° - activation plaquettaire liée à la liaison du Ca^{++} avec un système tropomyosine-troponine analogue à celui de la cellule musculaire, hypersensibilité plaquettaire à l'adrénaline par augmentation de la captation du calcium.
- 2° - diminution des activités protéine-kinases, diminution de la polarité membranaire des érythrocytes, entraînant une altération de la membrane plaquettaire.
- 3° - l'adrénaline agirait en provoquant l'hydrolyse des phospholipides de la membrane, inhibée par un α bloquant.

F - L'ETUDE DES GROUPES SANGUINS, DES FACTEURS.

LUTHERAN, et groupage HLA chez quelques uns des patients, ne s'est pas révélée concluante. Aucun groupe particulier n'a pu être mis en évidence.

- IV° - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE -

Les lésions classiques de la maladie de STEINERT dont du type "myogène" communes aux autres dystrophies musculaires progressives, mais il existe des altérations plus spécifiques de l'affection.

A - ATTEINTE DU MUSCLE SQUELETTIQUE -

1° - Lésions communes :

Le trait le plus important est la réduction du nombre des fibres musculaires. Ceci peut apparaître comme le résultat d'une nécrose segmentaire des fibres, avec épuisement de leur pouvoir régénératif, expliquant les variations de calibre. En section transversale, on a donc un aspect bariolé fait de grosses fibres rondes ou de petites fibres à contours tortueux. L'étude des muscles légèrement atteints suggère que l'hypertrophie peut être le changement initial de n'importe quelle fibre musculaire, et précède de plusieurs mois la dégénérescence ou l'atrophie.

Le "clivage" des fibres en fibres "filles", chacune avec un sarcolemme commun distinct mais avec un même tube endomysial est un aspect commun à toutes les dystrophies.

Les noyaux sont augmentés en nombre mais aussi en volume, pouvant prendre une disposition centrale.

La nécrose est rare, plus souvent, est constatée une dégénérescence hyaline ou granulaire jusqu'à disparition des fibres. On ne retrouve pas de réaction fibroblastique active, ni inflammatoire, et les réactions myophagiques sont rarissimes.

Il peut apparaître une adipose dans l'interstitium, la vascularisation est en général normale.

2° - Les modifications des fibres musculaires extra-fusales.

a) les modifications nucléaires :

Elles sont constantes et précoces (DUBOWITZ et BROOKE 1975). Il existe une modification spatiale et numérique avec apparition de chainettes nucléaires centrales considérées comme pathognomoniques de la maladie par ADAMS et col. (1953 - 1). Elles se verraient essentiellement dans les fibres de type I et cette disposition est remarquable par son abondance dans

la dystrophie myotonique.

Les noyaux peuvent présenter des nucléoles proéminants et des indentations de leur membrane nucléaire. La rencontre de quelques noyaux pycnotiques a été aussi signalée.

b) les masses sarcoplasmiques :

Encore plus spécifique, elles sont décrites par WOHLFART en 1951 (255). Ces masses, sans activité myosine ATPase sont situées plus volontiers à la périphérie des fibres qu'au centre, avec des noyaux clairs (HARTOG JAGER 1955).

En fait, la microscopie électronique a mis en évidence dans ces masses des myofibrilles, d'aspect normal, mais d'orientation pathologique. Ces masses sarcoplasmiques sont, en fait, circulaires, et peuvent être confondues avec des fibres annulaires qui, du fait, d'une orientation différente sont vues en coupe. Il s'agit donc d'un défaut d'organisation spatiale. (ADAMS 1974).

c) les fibres annulaires de BATAILLON et HEIDENHAIM :

Encore dénommées anneaux de fibrilles ou "ringbingden", elles ont été décrites par HEIDENHAIM et BATAILLON en 1918 (110). Leur parenté avec les masses sarcoplasmiques ne fait pas de doute. En fait, l'examen extra structural montre la continuité des fibres annulaires et des myofibrilles du myocyte. ADAMS (1974) constate qu'une fibre fixée imparfaitement décontractée présente volontiers des "anneaux de myofibrilles". Cet aspect serait donc la conséquence et non la cause de la myotonie. Certaines fibres musculaires annulaires ont été retrouvées dans des dystrophies chroniques d'autre nature et normalement dans certains muscles (en particulier dépourvus d'insertion osseuse : muscles oculaires).

d) les autres modifications :

Il s'agit essentiellement d'anomalies du système tubulaire T CASANOVA (1971). Ce système est important dans le couple excitation-contraction, plusieurs changements de la membrane plasmique et de l'espace sous sarcolemnique sont observés. SCELSI (1966) décrivait un gonflement et une prolifération du reticulum sarcoplasmique et du système T dans la région de la bande I. La morphométrie révèle une augmentation significative de la concentration des membranes sarcotubulaires, prolifération des tubules T. qui dépend des filaments fins de la bande I. IONACESCU (1971) a réalisé des cultures de ces muscles et suggère un désordre de la capacité de fixation du calcium, par la membrane musculaire indépendamment de tout contrôle nerveux. Ceci avait bien été observé chez les chèvres myotoniques.

L'augmentation de la captation initiale du calcium, la baisse de l'activité protéine-kinase suppose une maladie membranaire en relation avec l'atteinte du système tubulaire T.

FARDEAU en 1970 (76) a constaté certaines inclusions cytoplasmiques avec des figures myéliniques dans les crêtes mitochondriales, avec accumulation des mitochondries près des noyaux.

e) l'histoenzymologie :

Elle met en évidence une atrophie, prédominant au niveau des fibres de type I, avec aussi une disparité des diamètres entre fibres I petites et fibres II parfois anormalement grandes. Au cours de l'évolution, on tend vers une égalisation de la taille des fibres.

Cette évidence n'est pas aussi simple :

- dans un cinquième des cas, il est noté une prédominance des fibres I (activité ATPasique, faible).
- dans un quart, on note un déficit en fibre II B (activité ATPasique intense, pauvre en enzymes oxydatives, riche en enzymes glycogénolytiques).

Pour RADU et coll. (190) l'association d'altérations du réticulum sarcoplasmique, des mitochondries et des myofibrilles découplage des phosphorylations oxydatives, abaissement du recaptage du calcium, hyperactivité de l'ATPase et l'atrophie des fibres de type I, serait caractéristique de la dystrophie myotonique de STEINERT.

HEENE (109) constate une réactivité homogène identique entre les fibres extrafusales de type I et les fibres annulaires.

3° - Altération des fibres intrafusales :

Les fuseaux musculaires contiennent un nombre anormal de fibres, ces anomalies ont été primitivement signalées par DANIEL et STRICH en 1964 (58) puis SWASH en 1972 (223). SWASH décrit un aspect de "clivage" des fibres intrafusales par un processus complexe de subdivision ou recombinaison :

- les sections médianes horizontales contiennent plus de 100 fibres intrafusales anormalement minces,
- le diamètre moyen des fibres est inférieur à 2 microns,
- les fibres sont groupées en amas de 3 à 30 fibres,
- la division longitudinale de la fibre s'accompagne d'une déformation des terminaisons sensorielles primaires dans la région équatoriale du fuseau,

HEENE (109) suppose deux facteurs pouvant provoquer des modifications histochimiques des fibres :

- l'uniformité des réactions des fibres peut résulter d'un groupement intrafusale d'un même type de fibre. Si les fibres intrafusales de type II tendant à l'atrophie, elles peuvent être réinnervées par des axones de type I

Un facteur neurotrophique peut donc intervenir :

- dans la réaction à la NADH déshydrogénase, l'uniformité histochimique peut-être interprétée comme la résultante d'une augmentation du métabolisme oxydatif des fibres myotoniques.

STRANOCK (221) a effectué une étude ultrastructurale de ces fibres. La fragmentation longitudinale sévère des fibres musculaires intrafusales est étendue du centre de la zone polaire à l'autre extrémité. Sur les zones polaires distales, il n'y a pas de fragmentation. Ces fragments varient en forme et en taille, certains sont en amas avec une membrane basale commune. Il existe un nombre anormalement bas de noyaux dans les sections équatoriales. La fibre fragmentée contient des myofibrilles désorganisées. Des corps membranaires et des gouttelettes lipidiques sont isolées dans des inclusions sarcoplasmiques. Des complexes de GOLGI et du réticulum endoplasmique granulaire peuvent être identifiés dans les fragments. Le système sarcotubulaire apparaît distendu. Des dépôts de glycogène s'accumulent.

Des fibres partiellement divisées sont observées dans les régions polaires des fuseaux, rarement dans les régions équatoriales, jamais dans les extrémités polaires distales.

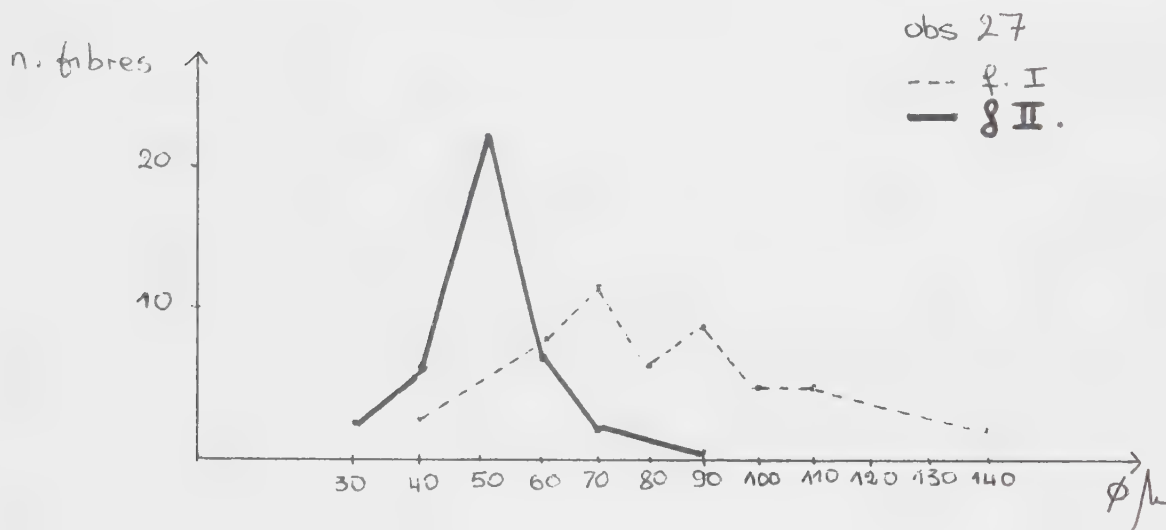
Des cellules satellites ont été décrites pour la première fois par MUIR en 1970 (167). Ce sont des cellules mononucléées sans myofilament avec une membrane basale composée de sarcolemme et de gros nucléoles. Le cytoplasme est de faible volume avec quelques mitochondries, des fragments de réticulum endoplasmique granulaire, petits corps de GOLGI gouttelettes lipidiques et inclusions vacuolaires. Ces cellules satellites sont particulièrement observées dans les régions polaires entourant la périphérie des fibres musculaires intrafusales.

Cette étude met en évidence une activité métabolique intense de ces fibres intrafusales qui contiennent une modification du système T. des lipides, du glycogène, des corps de GOLGI... Ce peut-être un signe de régénération.

Les fissures des fibres partiellement divisées peuvent être interprétées comme des " lignes d'épuisement ". Les cellules satellites sont ainsi métaboliquement actives et leur prolifération peut être le témoin de l'augmentation des besoins énergétiques des fibres intrafusales anormales avec une capacité de mitose et de mobilité.

4° - Etude histométrique -

Un travail original sur l'histométrie dans la maladie de STEINERT a été réalisé en 1975 dans le laboratoire du Professeur TOMMASI. Cette étude présente les histogrammes des fibres I et II dans 11 cas de maladie de STEINERT, communs à notre série. Ces techniques pourraient être réservées aux cas diagnostics difficiles de biopsie musculaire examinées en microscopie classique. La technique ATPase suffit à elle seule pour distinguer les deux types de fibres. Le diamètre des fibres est ensuite mesuré selon la méthode de BROOKE et ENGEL (29). Un comptage moyen de 150 fibres est réalisé et le pourcentage des fibres I et II est calculé. On obtient ainsi une courbe pour chaque type de fibre et une atrophie ou une hypertrophie peut être visualisée.



B - FORMES NEONATALES -

L'étude des biopsies musculaires de ces formes montre des altérations différentes de celles retrouvées chez l'adulte. FARKAS (78) et KARPATI (132) ont précisé ces différences.

En microscopie optique, on observe un "halo " clair périphérique dans la plupart des fibres musculaires, ainsi que des masses sarcoplasmiques, des fibres annulaires et des chainettes nucléaires.

L'histoenzymologie utilisant les activités oxydatives retrouve ces "halos" clairs. Il existe des zones d'activité phosphatase acide dans la majorité des fibres musculaires intra et extra fusales. Cette activité enzymatique peut être un marqueur lysosomal. KARPATI (132) dans son étude constate une inégalité accrue du diamètre des fibres et une prédominance des fibres de type II. En ultrastructure, les " halos" clairs sont pauvres en mitochondries formés de sarcoplasme contenant du glycogène, quelques myofilaments et triades

réticulaires. Les cellules satellites sont nombreuses.

SARNAT (205) suggère un arrêt de la maturation du muscle au niveau foetal par défaut de réponse d'un sarcolemme anormal à l'innervation motrice.

Toujours dans ces formes néonatales, l'atteinte se retrouve également au niveau de la musculature lisse (LENARD 145). Il est noté une inégalité de calibre des fibres musculaires avec entre elles amoncellement de fibres élastiques. L'étude des enzymes NADH et phosphatase acide montrerait des activités granulaires dans les cellules musculaires lisses. Le stock de glycogène est faible et les lipides sont absents. Les masses sarcoplasmiques n'ont pas été retrouvées par LENARD dans les biopsies de muscle lisse de dystrophie congénitale.

C - ATTEINTE DE LA MUSCULATURE LISSE -

L'atteinte de la musculature lisse concerne des organes variés (LENARD 145); pupilles, petits vaisseaux, glandes exocrines sécrétrices, utérus, vessie et surtout le tractus gastrointestinal.

Ces anomalies digestives débutent au tiers inférieur de l'oesophage et atteignent de manière plus ou moins uniforme l'estomac, la vésicule biliaire, l'intestin et il existe des perturbations de la contraction anale.

Les modifications histologiques sont grossièrement identiques à celles de la musculature squelettique : amincissement de la couche musculaire, centralisation nucléaire, fibres atrophiques, infiltration de collagène.

D - LE MYOCARDE -

Les atteintes sont également peu spécifiques. Un tissu interstitiel abondant fibroscléreux prédomine au niveau du tissu de conduction, avec des fibres myocardiques inégales, dystrophiques et disparition de la striation.

E - ATTEINTES GLANDULAIRES -

L'atteinte est diffuse souvent pluriglandulaire, mais touche surtout le testicule. L'atrophie est de règle avec une réduction de la spermatogénèse, vacuolisation des cellules de SERTOLI. Les tubes séminifères vont probablement se collaber et la lésion finale est une hyalinisation de tous les tubules. Ce sont là des altérations non spécifiques de l'affection.

F - LES ANOMALIES DU SYSTEME NERVEUX -

1° - Le système nerveux périphérique -

Les arguments ne manquent pour penser à une participation neurogène dans la dystrophie myotonique.

a) au niveau de la jonction neuromusculaire:

SWASH (223) suppose une anomalie de l'innervation motrice et sensitive due à la présence d'un trop grand nombre de fibres musculaires intrafusales. L'atteinte progressive des fibres musculaires intrafusales montre des changements myopathiques dégénératifs, conduisant à la fibrose.

FARDEAU (77) a signalé aussi des anomalies de plaques motrices. Il existerait une "adaptation" des plaques motrices secondaires à l'altération des fibres musculaires avec une régression de l'appareil sous neural sur les fibres les plus touchées, et une prolifération exhubérante au niveau des fibres de calibre augmenté : le mécanisme est inconnu. Chez l'individu normal, il existe une corrélation satisfaisante entre la taille des fibres et les dimensions des plaques motrices correspondantes : ici cette corrélation semble disparaître, où s'opposent des plaques motrices atrophiques, avec réduction de l'activité cholinestérasique et des plaques anormalement riches en digitations et étalées.

STRANOCK (222) a réalisé en 1978 une étude sur les terminaisons nerveuses sensibles et motrices dans la D.M. Déjà SWASH en 1972, avait constaté une désorganisation des terminaisons sensorielles primaires dans leur structure hélicoïdale au niveau des régions équatoriales des fuseaux.

Le nombre des terminaisons sensibles excède de beaucoup celui retrouvé dans le muscle normal. Le contact est incomplet avec la fibre musculaire et il existe à la terminaison une prolifération des cellules de SCHWANN. Ces terminaisons sensibles peuvent se grouper en bouquets de 3 ou 5 axones terminaux investis par une membrane basale commune. Les contenants cellulaires sont normaux, en dehors d'une augmentation de vésicules contenant un matériel électroniquement dense de nature inconnue. Les terminaisons nerveuses varient beaucoup en forme et en taille, les cellules de SCHWANN sont normales. Les contenants cellulaires sont subnormaux avec de nombreuses mitochondries.

Ainsi la distribution normale d'innervation est perdue et on note une prolifération des deux types de terminaisons. Il est difficile de savoir si les changements structuraux sont les restes d'une innervation préexistante ou s'il s'agit de nouvelles formations de réinnervation des fibres intrafusales anormales. Les changements moteurs précédaient les sensitifs.

b) le nerf périphérique :

Mc COMAS (155) puis CACCIA (37) supposent une réduction du nombre d'unités motrices dans la D.M. CACCIA au cours de l'E.M.G. d'une famille note un allongement des vitesses de conduction nerveuse mo-

trices et sensibles. Aux arguments, en faveur d'une neuropathie, PANAYOTOPOULOS (178) constate lui un allongement des latences distales et une augmentation du jitter.

Lésions neurogènes et myogènes semblent pourtant indépendantes. La neuropathie deviendrait de plus en plus évidente au fur et à mesure que l'amyotrophie progresserait. POLLOCK (186) au cours d'une étude morphométrique du nerf périphérique ne retrouve pas d'anomalie morphologique.

OLSON (175), lui, suggère une relation entre la neuropathie périphérique et l'intolérance au glucose chez certains STEINERT avec hyperinsuline. L'aspect de réinnervation subterminal avec des anomalies des plaques motrices peut être également retrouvé dans un processus de dégénérescence neurogène chronique. Dans les troncs nerveux intramusculaires, on retrouve des renflements, des irrégularités de l'axone et des gaines de myéline, parfois une interruption complète de la fibre nerveuse. Les modifications ultrastructurales prédominent sur l'axone. Peut-on suspecter ici une neurotoxicité de l'insuline endogène du patient?

WALTON (245), au contraire, a réalisé une étude quantitative des neurones moteurs, ne montrant aucune raréfaction neuronale tant au niveau de la corne antérieure qu'au niveau périphérique.

De rares cas de D.M. avec hypertrophie nerveuse périphérique ont été publiées (ZIEGLER, CACCIA) et plus récemment BORENSTEIN (27). Chez un patient, il est constaté une polyneuropathie hypertrophique des autres membres avec altération des vitesses de conduction nerveuses motrices et sensibles, troubles sensitifs, abolition des réflexes. La biopsie note des images en bulbe d'oignon avec une importante infiltration de collagène, sans spécificité. KITO en 1973 (135) sur treize biopsies de nerf sural ne retrouve pas ces images. L'association est-elle fortuite? SERRATRICE (213) à propos d'un cas suppose la transmission héréditaire de deux types de maladie dégénératives.

Ainsi existe-t-il des arguments en faveur d'une intervention myogène ou neurogène dans l'affection. Ces anomalies ne sont peut-être pas indépendantes?

2° - Le système nerveux central :

Des manifestations neurologiques centrales peuvent être retrouvées dans la D.M. Au cours de patients avec retard mental, CULEBRAS (53) retrouve des corps éosinophiliques intracytoplasmiques dans les neurones thalamiques distincts des corps de LAFORA et de PICK qui peuvent être aussi observés dans le thalamus. Cependant ces corps éosinophiliques sont parfois retrouvés chez des personnes âgées. S'agirait-il d'une sénès-

cence prématurée des thalamus du STEINERT? En ultrastructure, il s'agirait d'un matériel fibrillaire avec des membranes porteuses de ribosomes. Ces inclusions se développent au contact du réticulum endoplasmique. Il pourrait alors s'agir de l'expression morphologique d'un blocage de l'excrétion ou du transport d'une protéine. Ces inclusions ne sont pas retrouvées dans d'autres dystrophies musculaires.

WISNIEWSKI (253) aboutit aux mêmes observations.

G - RAPPORT d'une NECROPSIE -

Un seul de nos patients (obs. 42) (TOLOT-TOMMASI et Cpl. 233) a été autopsié. il s'agit d'un homme de 45 ans dont la maladie de Steinert était connue depuis 3 ans, et intéressante en raison de troubles cardiorespiratoires. Ce patient décède d'un traumatisme cranien, ce qui permet par nécropsie de recueillir des documents anatomopathologiques complets.

1° - autopsie viscérale générale :

sur le plan macroscopique, elle n'objectiva rien de très notable. L'examen histologique (Pr. TOMMASI coupes n° AL/26) est le suivant :

- fragments musculaires : fibres plus ou moins atrophiées de calibre irrégulièrement réparties, avec une double striation, elles renferment une multiplication nucléaire périphérique et centrale avec constitution de " piles " nucléaires, ébauches de quelques images à double contour. Enfin, il existe une fibrose interstitielle discrète sans inflammation, ni anomalie vasculaire, et quelques petits filets nerveux plus ou moins scléreux.
- prélèvement de testicule : au niveau des tubes épaississement certain des basales, le contenu des tubes renferme des éléments sertoliens et de la sé-
rie spermatogénétique jusqu'aux spermatozoïdes, tissu interstitiel d'aspect oedémateux habituel, cellules de Leydig en nombre, morphologie et proportion normales. L'épididyme est normal. En somme, atrophie testiculaire diffuse à prédominance fonctionnelle avec épaississement des basales des tubes.
- prélèvement de corps thyroïde : vésicules thyroïdiennes d'assez grande taille, d'aspect colloïde, avec une sclérose interstitielle plus ou moins lobulante, quelques infiltrats pseudo-inflammatoires lymphocytaires.

2° - Le bloc coeur poumon :

- . macroscopiquement : péricarde normal, tissu adipeux abondant au niveau du méd astin et de la racine des gros vaisseaux, véritables lipomes du médiastin, quelques débris thymiques normaux. Aorte et artère pulmonaires normales, dilatation de l'anneau mitral, quelques plaques d'athéromes sur la coronaire interventriculaire antérieure. A la coupe importante,

dilatation du ventricule gauche et dilatation modérée du ventricule droit .
 Le myocarde est subnormal, pas d'anomalie localisée. Poumons normaux .
 . microscopie : (Dr.LOIRE), le myocarde et le réseau vasculaire sont normaux, ainsi que les poumons en dehors d'une légère imprégnation anthracosique des gaines lymphatiques .

3° - système nerveux : (Pr.TOMMASI) :

- . macroscopie : hématome extradural hémisphérique droit, infiltration hémorragique sous arachnoïdienne considérable sur le lobe frontal et temporal gauche. La méninge est normale de même que le polygone de WILLIS. Tronc cérébral et cervelet macroscopiquement normaux.
- . microscopie :
 - cortex frontal : pas de modifications notables, dans le centre oval, élargissement discret des espaces périvasculaires, parfois infiltrés de quelques cellules inflammatoires ou macrophages, il s'agit là de lésions traumatiques. Lobe temporal et corne d' Ammon, pas de lésion.
 - noyaux gris centraux : petit foyer de nécrose pallidale dans la partie supérieure du globe pâle, d'aspect ancien, accompagné d'une calcification vasculaire diffuse régionale. Les noyaux paraventriculaires sont légèrement oedémateux avec quelques microhémorragies traumatiques.
 - dans la protubérance , on observe plusieurs petits foyers nécrotiques contusionnels au pied de la protubérance. Les prélèvements de bulbe sont normaux .

43 examens histologiques ont été réalisés chez nos patients.
 Ils sont résumés dans le tableau 12 suivant.

M.E. : microscopie électronique, (Dr. CARRIER H.)

H.E. : histoenzymologie,

A. : atrophie,

F.A. : fibres annulaires,

M.S.L. : masses sarcoplasmiques latérales,

A 1 : atrophie fibres 1.

A 2 : atrophie fibres 2.

ATPase 1 : activité ATPase fibre 1 exprimée en %,

ATPase 2 : " " " 2 " " ,

Ø : diamètre,

I.F. : immunofluorescence.

[illegible]

HISTOLOGIE				M. E.		M. E.		HISTOGRAMME		DIVERS		
A	CN	FAS	MSL	autres	FA	MSL	autres	A1	A2	autres	ATpase1	ATPase2
											ϕ	ϕ
071 22ans	+	+++	++	++								
075 15ans	+	+	0	0				+			24% 50/90 μ	76% 70 μ
076 40ans	++	+++	+	++	adipose			+			23% 30/170	77% 40/130 μ
077 22ans	+	+			sclérose							
080 66ans	+	++	0	0								
088 25ans	+	++	0	0								
089 60ans	+	++	+++	+++	adipose nécrose inflamm.	++	sclérose amylose					
082 48ans	+	++	+					+		atrop. f.II	73 μ	40 μ
084 29ans	+	++				++				SDHase MSL ++		
090 39ans	+	+++	+++	+++								
091 29ans	+	++	++	++								
092 44ans	++	++	++	+++				+		hypertrop. F.II	14%, 20/180 μ	66%, 20/180 μ nerf: polynév.
093 33ans	+	++	+++	+++								
095 27ans	+	++	+	0	f. géantes							
0105 54ans	+	+++		+								
0110 27ans	+++	++	++	++								
0111 48ans	+	++	+	+	adipose			++		SDHase+fibres atrophiques		I. F. pas d'IgG nerf+muscle
0112 36ans	+	++	0	0				+		mitochondries pathologiques	72%-90 μ	28% 85 μ
0113 31ans		+					corps filam.					
0114 64ans	+	+	0	+++		+		+			21%-90 μ	79% 70 μ
0116 28ans	+		0	0		0					62% 90 μ	38% 45 μ
0118 34ans	+	++										
0119 18ans	+	+++										
0120 46ans	+	++	+++									
0123 45ans	+	++	++	++						Pas		nerf: RAS.

- Chapitre IV -

- G E N E T I Q U E -

Le caractère génétique de l'affection est anciennement connu. Déjà FLEISCHER (81) en 1917, au cours de la description des traits ophtalmologiques, parlait du phénomène d'anticipation pour la survenue de la cataracte au cours de l'étude d'une famille de 35 membres à l'hôpital universitaire de Tubingen. Il remarquait également que cette transmission n'était pas liée au sexe, que le célibat, les mariages sans descendants étaient fréquents, avec haute mortalité infantile et diminution du nombre des naissances.

Il était aussi constaté :

- que plusieurs membres d'une même génération pouvaient être atteint : hérédité homologue.
- que la maladie pouvait apparaître dans la même génération, au même âge.
- que l'origine de la maladie était "endogène".
- que la maladie évoluait progressivement depuis la date de son apparition.

Les études génétiques de PENROSE (182) en 1948 apporteront de plus amples précisions. PENROSE dégage le caractère dominant autosomique de l'affection et admet que la transmission de la génopathie aux descendants est de 50%, ainsi que l'effet variable du gène de la dystrophie myotonique. FRANSCHETTI (82) et KLEIN (136) en 1958 soulignent la pénétrance et l'expressivité variable du gène et sa transmission par les deux sexes.

MOHR en 1954 (165) examine les groupes sanguins des descendants des malades et suggère un linkage entre le locus de la dystrophie myotonique et ceux des groupes LEWIS et LUTHERAN : les résultats calculés par la méthode de PENROSE " sib-pair-method " étaient toute fois peu encourageants.

En 1970, BUNDEY (32) note que dans 25% des cas il y aurait un phénomène de mutation de novo. RENWICK en 1971 (194) recherche la spécificité A B O du Steinert et confirme la proximité des loci du gène de la dystrophie avec ceux des facteurs Luthéran et Secréteur. De là est testée la possibilité de linkage avec le caractère Secréteur.

BUNDEY et CARTER 1972 (33) évoquent la possibilité de l'existence de 3 gènes allèles selon l'âge de survenue de la maladie, dont un responsable des formes infantiles associé à l'action d'un facteur intra utérin

inconnu. La même année HARPER et DYKEN (102) distinguent la transmission des formes infantiles, des formes adultes.

L'expressivité du gène peut être variable. Ainsi de JONG (129) pense que l'oligophrénie peut refléter l'expressivité complète du gène. De même l'atteinte peut se manifester uniquement par une cataracte, et ce n'est que l'évolution de générations ultérieures qui permettra le diagnostic de dystrophie myotonique.

HARIGA (100) rapporte deux familles belges dans lesquelles ont été observées des mariages consanguins: il en ressort que leur effet est négligeable, il n'apparaît pas de formes homozygotes graves. Dans notre série, nous n'avons observé qu'un seul mariage consanguin dans une famille atteinte, les mariés ne semblant pas atteints eux-mêmes par la maladie.

Le phénomène d'antéposition, déjà entrevu par FLEISCHER et PENROSE est vérifié dans presque toutes nos familles, tout au moins celles pour lesquelles nous avons obtenu des renseignements suffisants et analysés de manière spécifique, les transmissions maternelles donnent des formes néonatales graves, " précipitant " le phénomène de l'antéposition. Cependant, il est parfois surprenant de constater la coexistence de formes graves et de formes frustes dans la même fratrie, ce qui pourrait faire évoquer une transmission par des allèles différents. J. ROBERT et J. PERNOD (195) dans une série de 15 généalogies, confirment le phénomène d'antéposition, sur les critères suivants : âge d'apparition de signes, longueur de la survie, degré du handicap, et une mortalité élevée.

Les formes cliniques, variant avec l'âge, ont fait suspecter par BUNDEY (33) la possibilité de deux ou trois gènes mutants différents pouvant causer la maladie. un premier gène ferait apparaître l'atteinte entre 4 et 25ans, un second après 30 ans, et un troisième gène soit avant 20 ans, soit après 60 ans. BUNDEY (32) propose un diagnostic précoce avec un examen à la lampe à fente et l'électromyogramme qui peuvent détecter des sujets porteurs cliniquement normaux.

Pour TODOROV (232) dans une enquête épidémiologique effectuée sur la dystrophie myotonique en Suisse, l'incidence de la maladie serait de 13,5 pour 100.000 habitants, avec un taux de ségrégation de 0,316 indiquant l'importance de la détection de formes frutes. Le taux de mutation ne serait que 1,1 pour 100.000 gamètes.

KLEIN (136) , dès 1947, a effectué une étude généalogique de la maladie de Steinert dans toute la confédération Helvétique. Il a pu réunir 121 propositions appartenant à 100 souches, et 198 cas secondaires. Ce travail a permis d'évaluer la fréquence de la maladie, son taux de mutation ($1,6 \times 10^{-5}$)

gamètes, de localiser des foyers d'affection, de prouver, de façon définitive que la maladie de Steinert et myotonie congénitale de Thomsen étaient deux entités génétiques absolument différentes.

Le développement des méthodes de linkage avait fait espérer un diagnostic prénatal de la dystrophie myotonique, dans un délai permettant l'avortement préventif, mais les résultats ont été décevants.

RENWICK (193) reprenant les travaux de MOHR, utilise le linkage des loci de la D.M. et de la sécrétion de la substance A B H. L'information la plus valable peut-être donnée dans une famille où le parent affecté possède le caractère Secréteur. Si chez le parent affecté l'allèle D.M. est sur le même chromosome homologue que l'allèle Se, et que les descendants ne sont pas sécréteurs, il y aurait 100% de prédiction de normalité pour les descendants, mais il existe toujours une possibilité de recombinaison génétique. Pour RENWICK (193) la prédiction dans cette hypothèse reste de 92% même s'il survient une recombinaison. Si d'autre part, les descendants d'une telle famille sont sécréteurs (Se +); il y aura une grande chance qu'ils héritent de l'allèle D.M. avec l'allèle Se. Si dans le futur, l'état sécréteur homozygote peut être distingué de l'état hétérozygote, l'information du linkage peut être alors utile. L'état sécréteur de l'embryon pourrait être reconnu dès la 9ème semaine de gestation par détection de l'antigène dans le liquide amniotique. La même année, les travaux sont repris par HARPER (104). Déjà FREDA en 1958 trouvait que sur 20 naissances à terme, la substance A B H n'était présente que lorsque l'enfant était sécréteur. Cependant, on ne note pas de travaux sur les cellules pouvant être contenues dans le liquide amniotique supportant l'antigène A B H. HARPER pense que la détection de l'état sécréteur du fœtus peut être effectuée dès que la salive foetale est présente dans le liquide amniotique. La substance A B H serait sécrétée dès le début de la grossesse et il est possible de démontrer qu'elles sont bien d'origine foetale et non d'origine maternelle. HARPER reprit ainsi le linkage entre le gène de la D.M. et le caractère sécréteur, le groupe Luthéran. La probabilité des loci d'être sur le même chromosome est de 89%. L'ordre le plus probable est : D M-sécréteur-luthéran et les intervalles entre chaque ont pu être estimés.

11 unités Morgan entre D M et Secréteur

24 unités Morgan entre D M et Luthéran.

mais SCHROTT (209) estime que le gène Se est un mauvais marqueur.

AIRCARDI et col. (3) constatent eux aussi que toutes les formes graves sont d'origine maternelle, que l'antéposition est fréquente pour toutes les

formes précoces, et d'autant plus grave sur le plan intellectuel. La raison d'une transmission maternelle exclusive pour les formes néonatales graves reste encore inconnue. Mais on ne peut s'empêcher de se poser la question d'un facteur d'environnement maternel, qu'il s'agisse d'un facteur utérin, d'un déficit hormonal maternel ou encore de la présence d'une substance humorale circulante encore non isolée, comme on l'a suspecté aussi pour le phénomène myotonique.

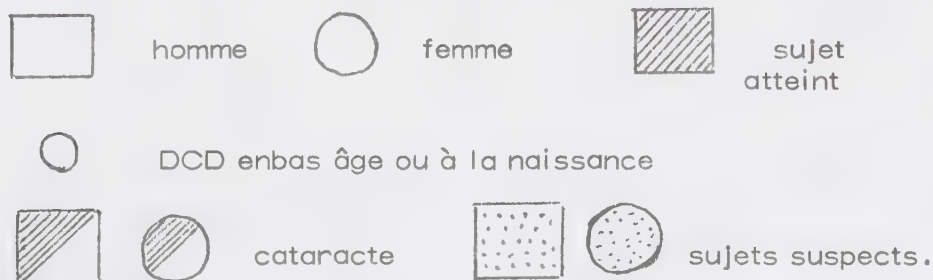
Enfin, il faut souligner la différence de fertilité entre les deux sexes. Les troubles de la sphère gonadique sont fréquents chez la femme, mais semblent plus tardifs, n'affectant pas immédiatement la fécondité. Par contre, l'atrophie testiculaire masculine semble plus précoce et l'on peut se demander dans les familles où le père est gravement atteint s'il est toujours le père des enfants conçus. Enfin, les troubles du caractère associés, la dégradation intellectuelle font que les conjugopathies ne sont pas rares. Le célibat semble aussi plus fréquent chez les hommes que chez les femmes.

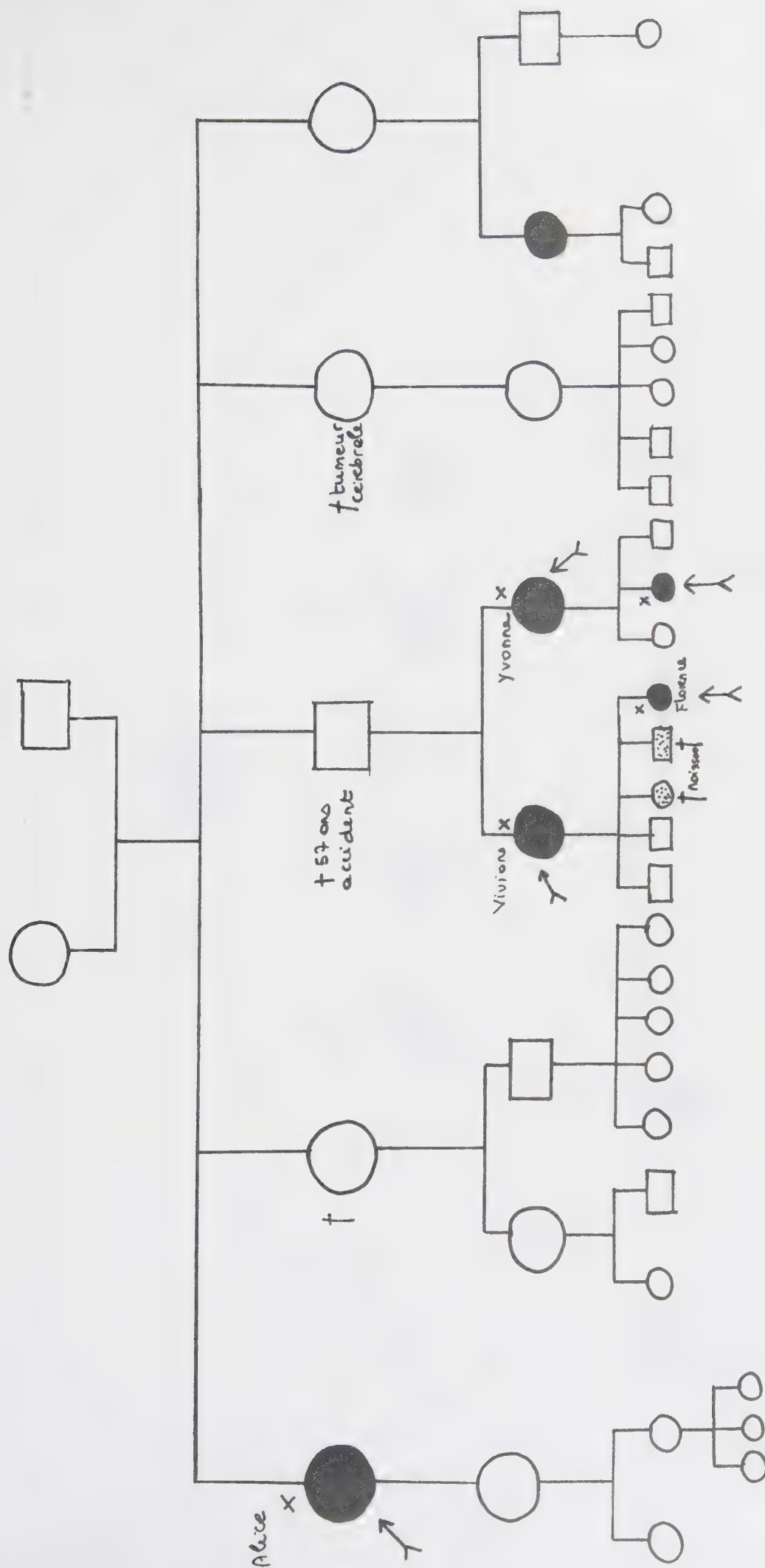
Au total, l'information génétique, grâce aux études généalogiques et à l'information des parents a permis :

- 1° - la détection des formes précoces de la maladie en proposant aux familles des patients des examens nécessaires. MARCOZ (160-161) BUNDEY proposent systématiquement un examen à la lampe à fente, un électromyogramme et parfois un dosage des gammaglobulines qui a moins d'intérêt.
- 2° - la prévention de certaines grossesses; d'une part en informant la patiente du risque de 50% de l'atteinte de la descendance, d'autre part les difficultés du diagnostic prénatal lorsque la grossesse est en cours. En effet, l'utilisation du linkage ne serait possible que dans les familles à phénotypes informatifs.

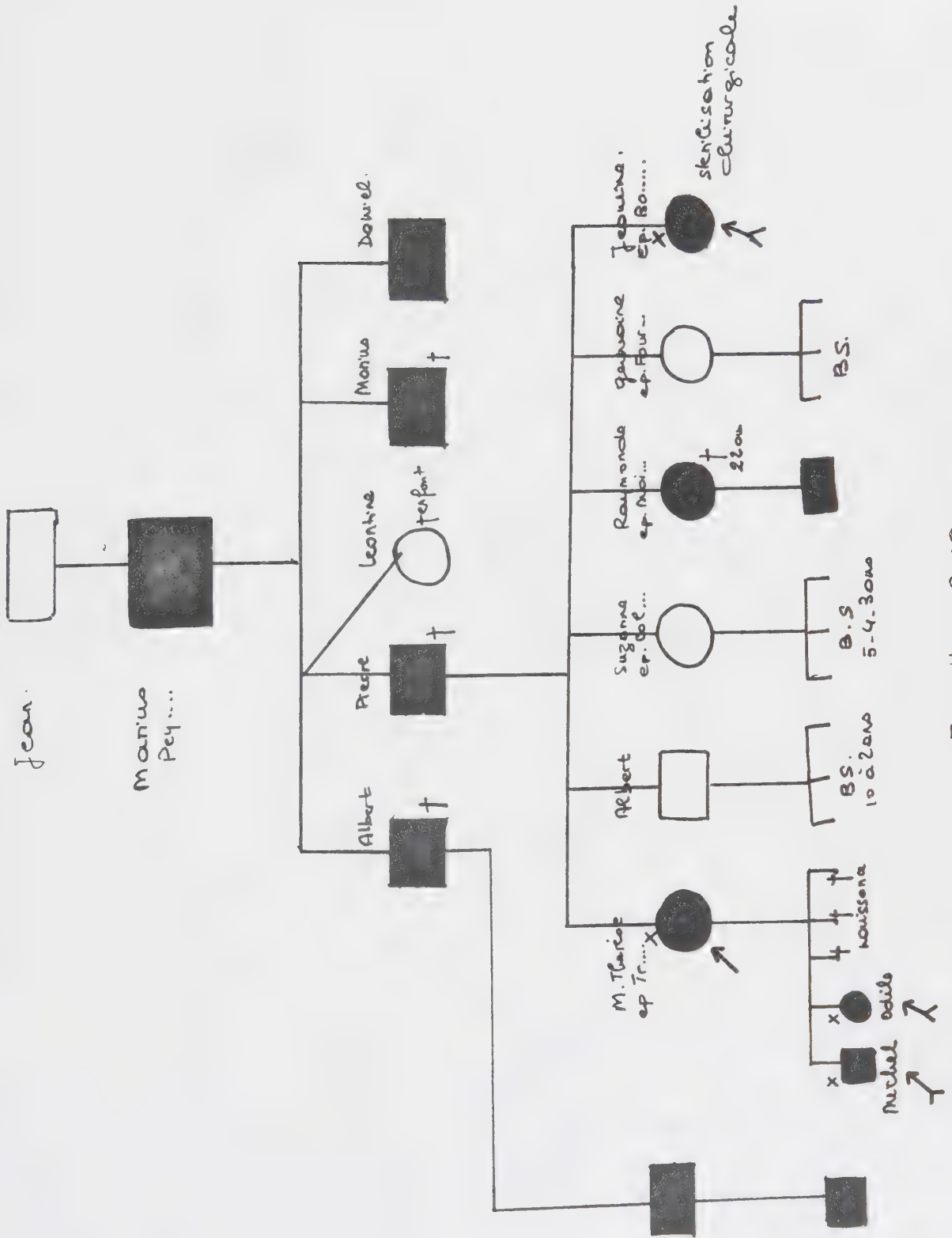
Le Service de Génétique Médicale de l'Hôtel Dieu de Lyon (Pr.J.M.ROBERT) a enregistré en tre 1965 et 1979, 66 demandes de conseil génétique pour maladie de Steinert (communication orale). En réalité, les patients de notre étude, nous ont consultés pour le diagnostic et le traitement de leur affection. Mais, dans la plupart des cas, ils n'ont pas réclamé de conseil génétique.

Quelques arbres généalogiques de nos familles sont rapportés.



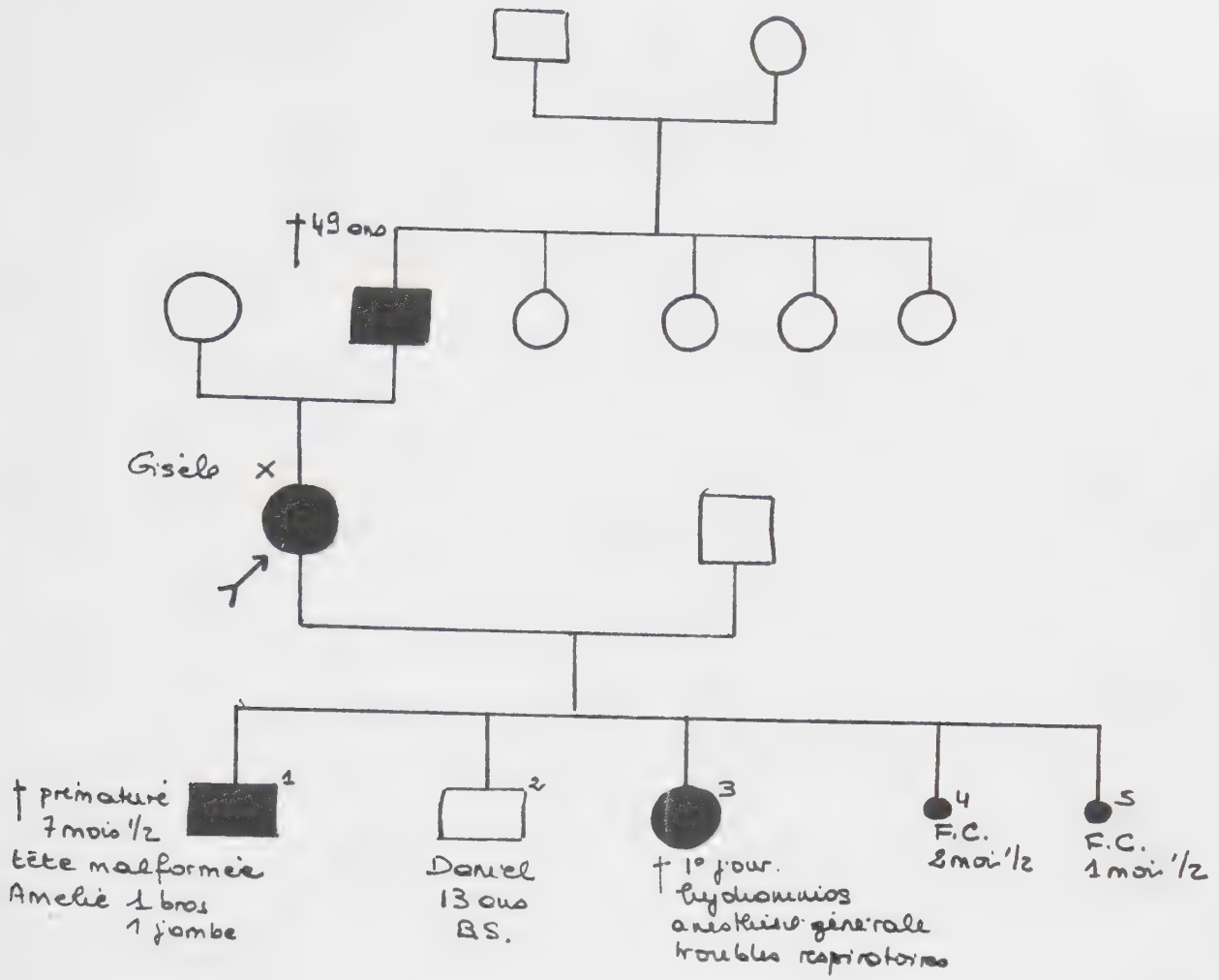


Form 112

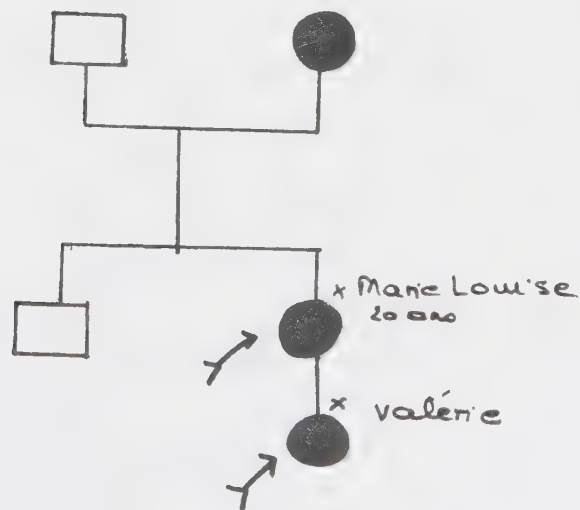


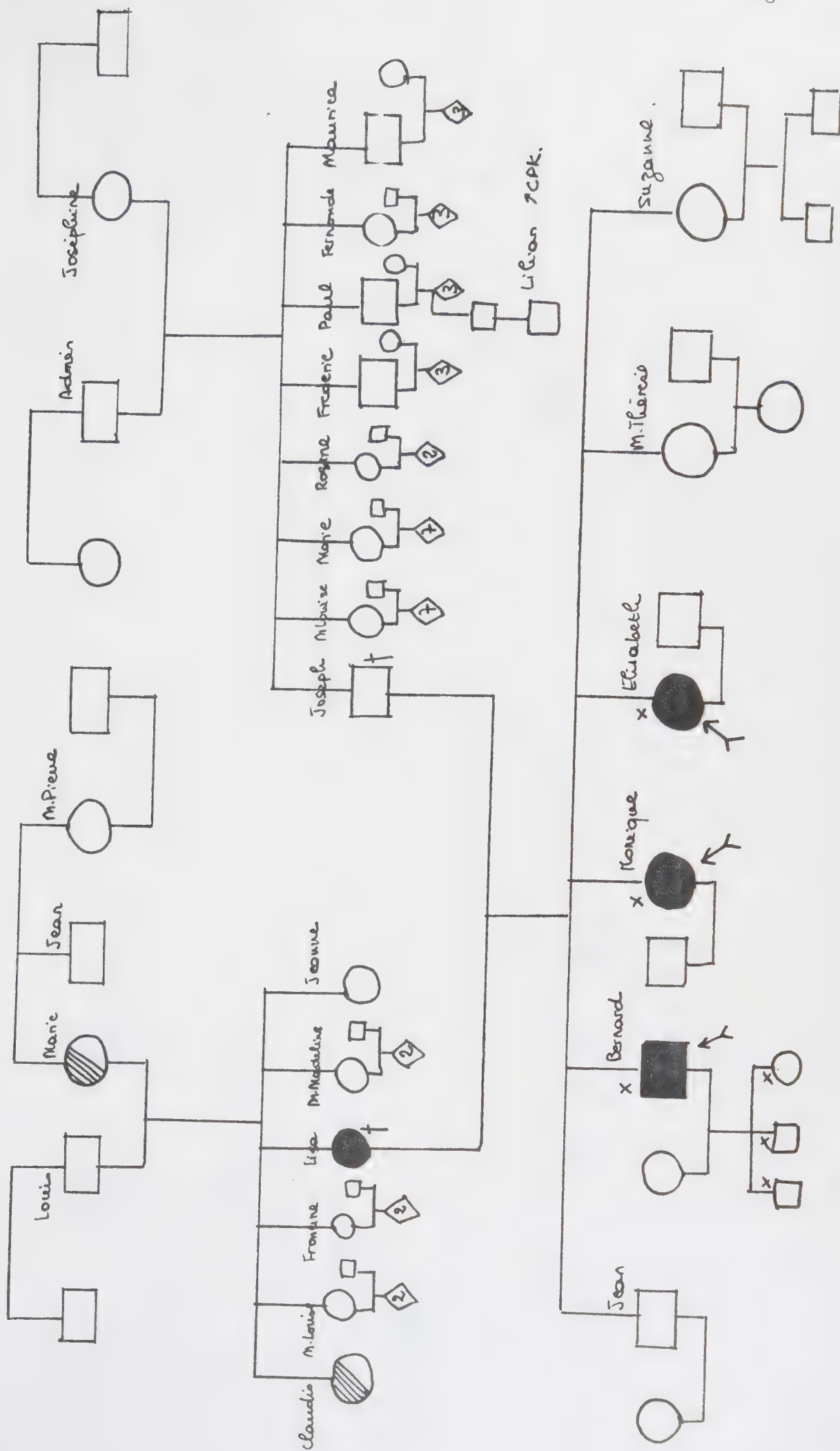
Famille n° 10

Famille n° 11

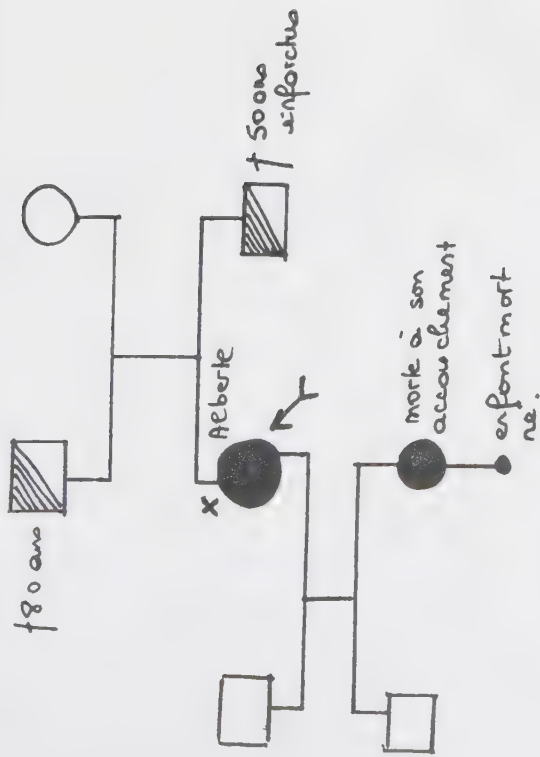


Famille n° 13

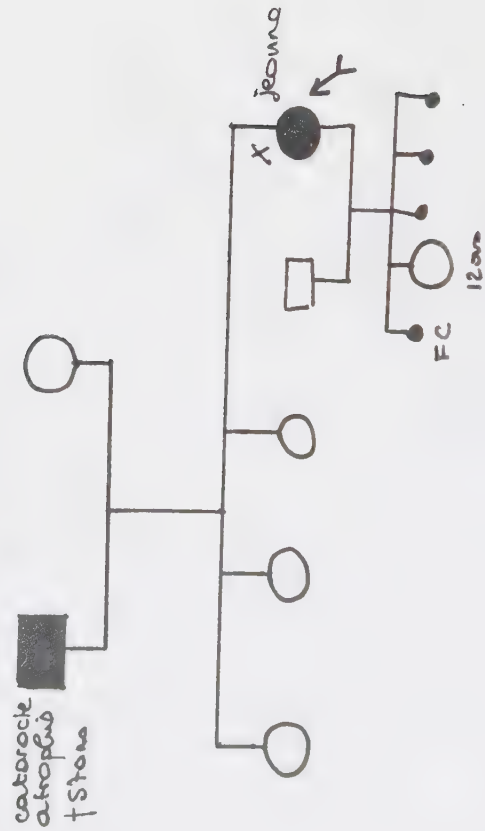




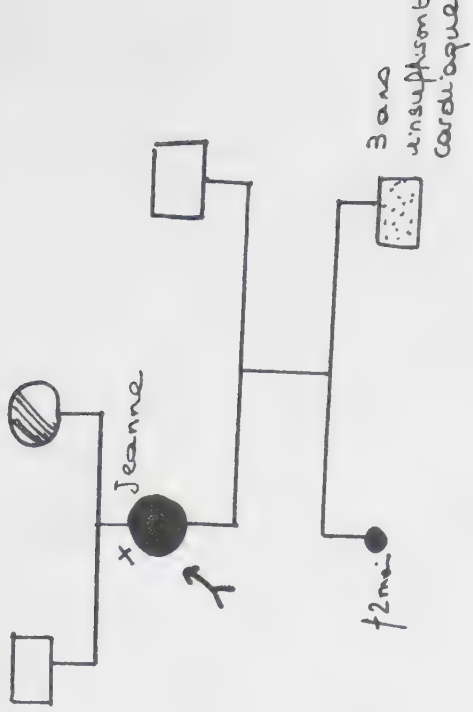
Famille n° 33



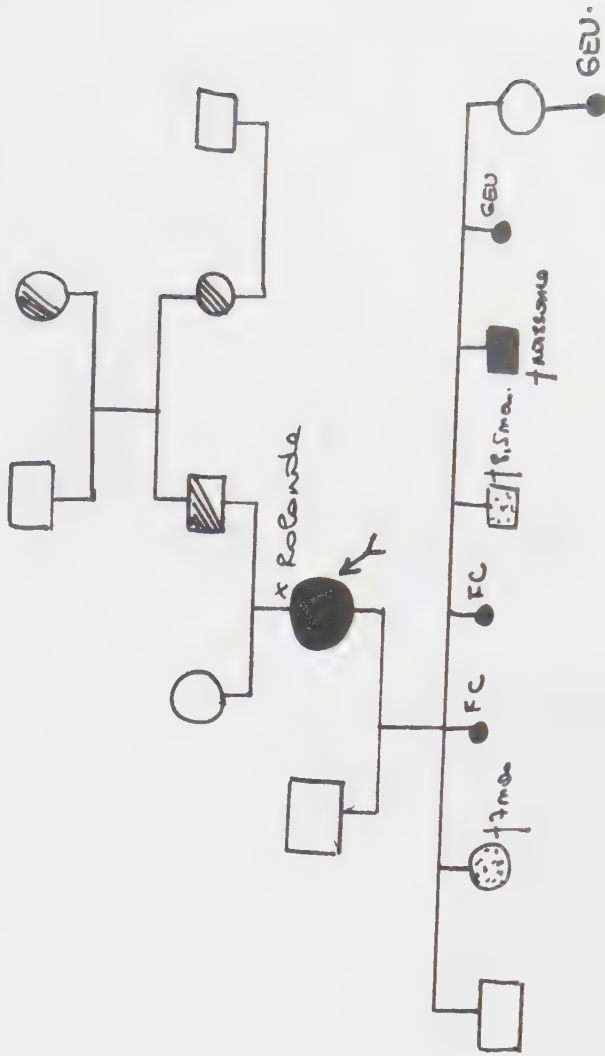
Famille n° 34

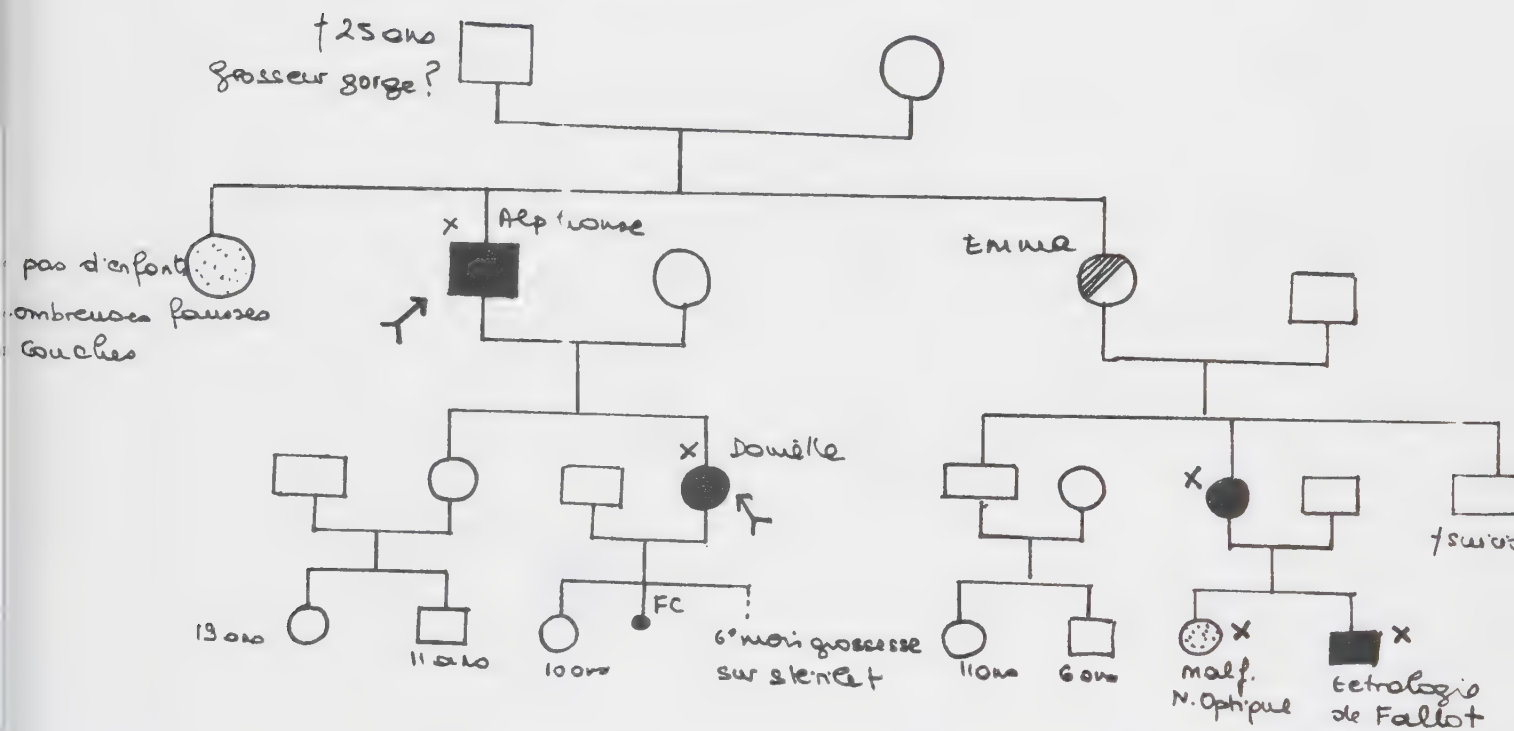
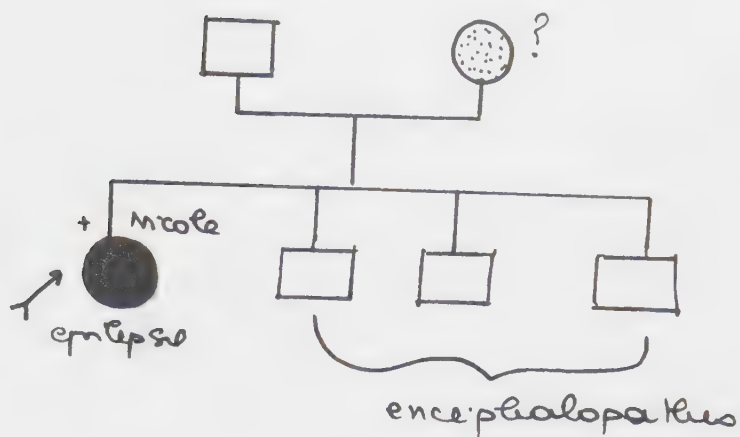
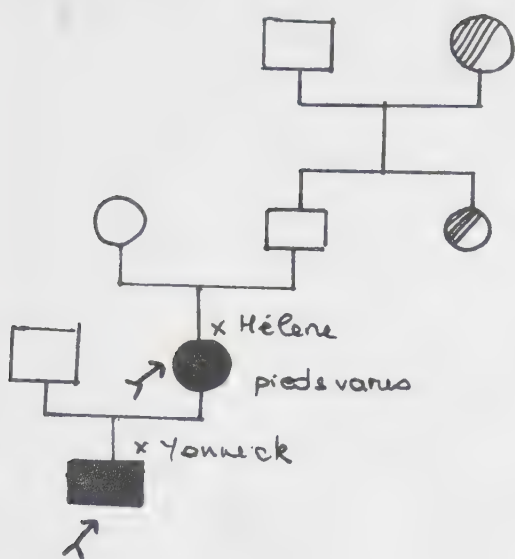


Famille n° 35

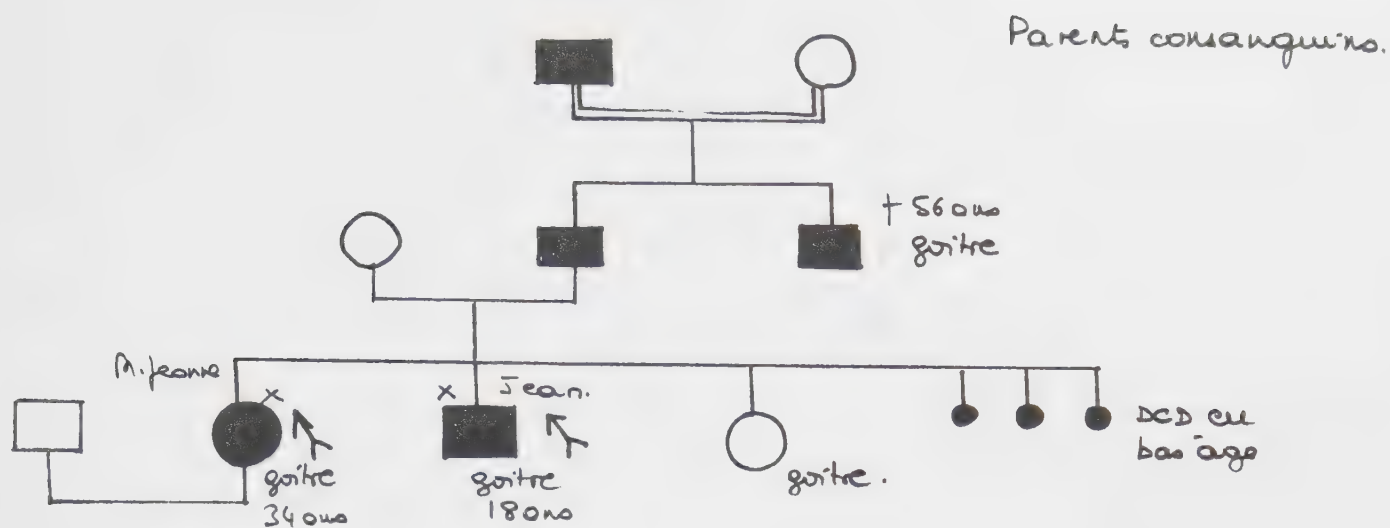


Famille n° 48

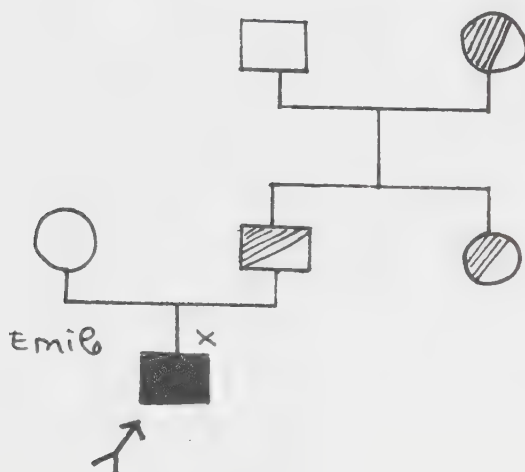




Famille n° 80



Famille n° 81,



- Chapitre IV -

- EVOLUTION GENERALE et ACCIDENTS -

I° - EVOLUTION GENERALE -

L'évolution est de durée très variable car il est difficile de préciser la date des premières manifestations. Les premiers troubles, en particulier la myotonie peuvent passer inaperçus. Ce n'est qu'avec l'apparition d'un certain handicap physique et surtout avec la faiblesse musculaire que le sujet devient attentif à sa maladie. Enfin, la myotonie diminue alors que l'atrophie progresse.

Le rythme évolutif lui-même est variable d'un sujet à un autre. On observe tout d'abord le phénomène d'antéposition qui précipite de plus en plus tôt les générations successives dans la maladie. Les formes à transmission maternelles n'ont pas le même profil évolutif de la maladie, et il faut distinguer l'évolution des formes infantiles des formes adultes.

Dans les formes infantiles, on peut distinguer trois étapes:

- la première néonatale pure avec ses risques de détresse respiratoire, ses troubles de la déglutition, l'hypotonie majeure.
- la seconde: amendement des troubles fonctionnels en quelques semaines: apparition d'un tonus musculaire.
- la troisième étape voit apparaître, après la première année, les signes classiques de la maladie : myotonie, atrophie musculaire, et surtout chez l'enfant la débilité mentale et à plus long terme la stérilité.

L'évolution des formes adultes est plus variable et le décès viendrait en moyenne vers la cinquantaine. Cette évolution est souvent émaillée de complications parfois mortelles :

- cardiovasculaires : troubles du rythme et de la conduction,
- respiratoires : fréquence des infections, syndrome d'hypoventilation alvéolaire, accidents d'anesthésie.

II° - LES ACCIDENTS DE NARCOSE -

Les aléas de l'anesthésie générale ont été déjà signalées chez les patients atteints de dystrophie myotonique. outre les complications liées aux atteintes cardiaques, pulmonaires, il faut souligner la survenue grave

des crises de myotonie aiguës.

KAUFMAN en 1960, [11] constate un spasme sous injection de suxaméthonium, d'autant plus sévère que la myotonie est plus marquée. THIEL (228) chez 15 patients anesthésiés, note :

- un spasme myotonique à la fois localisé et généralisé suivant l'administration de relaxants dépolarisants.
- le suxaméthonium peut induire une réponse normale chez des myotoniques et, a été utilisé pour fournir une relaxation prolongée satisfaisante.
- le suxaméthonium a pu être utilisé pour diminuer le spasme myotonique
- une relation peut exister entre dosage et sévérité du spasme chez n'importe quel patient.

On constate aussi que le spasme myotonique précipité par le suxaméthonium ne se prolonge pas au-delà de quelques minutes, puis il apparaît une relaxation musculaire totale. Après une dose unique, le temps de relaxation du muscle myotonique excède le temps normalement requis pour une destruction enzymatique du suxaméthonium, sans apnée. Suxaméthonium et décaméthonium font apparaître des fasciculations musculaires durant la dépolarisation initiale de la plaque motrice et un bloc dépolarisant normal a pu être démontré sous administration continue de suxaméthonium.

DUNDEE en 1951 (68) suggérait soit un excès d'acétylcholine produit aux terminaisons nerveuses, soit des fibres musculaires anormalement sensibles à l'acétylcholine. DESNOYERS (66) rapporte un cas d'atypie cholinestérasique de type homozygote et suppose une hypersensibilité à la succinylcholine.

L'injection de succinylcholine dans la dystrophie myotonique évoque parfois une contracture. ORNDAHL et STENBERG (177) ont étudié l'effet de la succinylcholine et du décaméthonium. L'injection intraveineuse de 250 mg de succinylcholine provoque une relative contraction musculaire lente suivie d'un retard au retour à la position initiale (réponse mécanique). Cette réponse est augmentée par l'utilisation d'agents anticholinestérasiques, en particulier la néostigmine, probablement par diminution du métabolisme de la succinylcholine. PATERSON (181) montre que sous succinylcholine, l'activité électrique électromyographique disparaît mais la réponse mécanique persiste. DALAL (57) rapporte le cas d'un patient qui possédait deux fois le taux normal d'activité cholinestérasique plasmatique, par augmentation des cholinestérases de type Eu. On peut supposer ici qu'une dose habituelle de succinylcholine serait hydrolysée deux fois plus vite. Cette hydrolyse rapide peut être vue comme une fasciculation transitoire. Il peut exister un enzyme anormal E cythiana, différent du Eu type, qui

séparerait la succinylcholine de l'acétylcholine. L'activité succinylcholine est perdue avant l'action sur la jonction neuromusculaire, qui devient sensible à l'acétylcholine exogène et peut donner une réponse myotonique. Il existe ainsi des variations de l'activité cholinestérasique pendant l'anesthésie. L'injection de succinylcholine est en principe contre-indiquée chez ces patients, cependant son effet est atténué par l'utilisation préventive de relaxants non dépolarisants, qui n'ont aucun effet sur les myofibrilles.

D'autres substances sont à proscrire: thiopentone, le fentanyl et surtout l'halothane.

HOOK (116) pour l'anesthésie de césariennes chez des patientes atteintes conseille l'utilisation de la D-tubocurarine. De même, les risques encourus avec certains anesthésiques volatiles sont mineurs et on peut apercevoir " le frissonnement " post anesthésique.

Ainsi la plus dangereuse des complications est la crise myotonique aiguë, caractérisée par une contraction musculaire généralisée, soutenue, pour laquelle il n'existe peu ou pas de traitement lorsqu'elle survient. L'administration intraveineuse de Quinine ((300 à 600 mg) a été utilisée avec des succès variables (HOOK 116) ainsi que de larges doses de stéroïdes. La plupart d'entre elles ont été signalées à l'occasion d'une intervention chirurgicale: anesthésie à l'éther (JOHNSON et MARSHAL 1915-128) au protoxyde d'azote (KAUFMAN 1959), des frissons après anesthésiques volatiles (THIEL 228). En fait paradoxalement la crise peut être provoquée par du suxaméthonium (MULLER 1977 - 168 LANGLOIS 1976, 142).

La myotonie persiste après bloc nerveux ou neuro musculaire. VAGNYCADI-LHAC et col. (238) ont comparé les effets opposés de deux types de curare chez un myotonique

- la D-tubocurarine provoque une suppression de toute activité musculaire volontaire, bien que les averses myotoniques d'insertion soient conservées.
- la succinylcholine fait apparaître des fasciculations subintrantes puis une contracture intense, avec une activité E.M.G. très dense. Ainsi le suxaméthonium semble déclencher des fasciculations par une action dépolarisante préjonctionnelle, le spasme tonique représentant la sommation des fasciculations.

TELERMAN TOPET (225) souligne dans deux observations l'incidence des complications respiratoires post anesthésiques accompagnées de troubles de la déglutition.

Les complications respiratoires sont fréquentes et plusieurs facteurs y concourent: atrophie des muscles respiratoires, diminution de l'expansion thoracique, hypoventilation alvéolaire, diminution de la pression expiratoire

maximale, insensibilité relative des centres respiratoires au CO₂, troubles de la déglutition, complications infectieuses.

Les complications cardiaques sont favorisées par l'atteinte myocardique: allongement de l'espace PR, troubles de conduction, de repolarisation, arythmies auriculaires....

Enfin des cas d'hyperthermie maligne ont été rapportés. BRITT (28) en observe 39 cas avec contracture chez des patients atteints de myopathie connue. Il a été suggéré que l'hyperthermie maligne est associée à des anomalies enzymatiques intracellulaires. La procaine amide a un effet bénéfique sur la contracture et l'hyperthermie maligne.

LANGLOIS et col. (142) proposent l'attitude suivante pour l'anesthésie d'une maladie de STEINERT :

- un bilan préopératoire comportant: interrogatoire, électrocardiogramme, radiographie pulmonaire, gaz du sang, exploration fonctionnelle respiratoire, bilan biologique rénal, prémédication par un anxiolytique ou un tranquilisant avec un vagolytique type Atropine.
- pour l'anesthésie elle-même: Thiopental à 2,5% mélange N₂O-O₂ avec des analgésiques à petites doses. L'anesthésie locale est possible mais ne peut lever un éventuel spasme myotonique. On peut faire appel aux curarisants non dépolarisants. Il faut pratiquer une intubation trachéale avec ventilation assistée ou contrôlée et lutter contre le froid per opératoire, au besoin pose d'un pace maker si atteinte cardiaque.
- en post opératoire: une surveillance prolongée est nécessaire: radiographies pulmonaires, gazométrie, intubation nasotrachéale prolongée, kinésithérapie....

Dans nos observations, nous ne possédons que très peu d'accidents d'anesthésie, ce sont les cas suivants :

- Obs. 32: la mère du patient atteinte, décède à 43 ans au cours d'une intervention pour fibrome.
- Obs. 43: début de l'affection à 42 ans par une asthénie, puis myotonie, amyotrophie des mains et des avant bras. En fait, ce patient avait été opéré deux fois à l'âge de 38 ans d'une cataracte bilatérale, et à chaque fois, il y avait eu un accident d'anesthésie. Le diagnostic de myotonie était alors méconnu.
- Obs. 60: jeune femme de 25 ans présentant une myotonie ancienne, une amyotrophie. Au cours d'une chirurgie thyroïdienne pour goitre, elle fait un arrêt cardio circulatoire: coma, complications cardiaques, détresse respiratoire et complications infectieuses asphyxiques nécessitant une assistance respiratoire de plusieurs semaines avec crise myotonique aigue lors d'une tentative de détubation - (rôle des pseudocholinestérases).
Il en existe des séquelles neurologiques : hypertonie extrapyramidale, signe de BABINSKI à droite, mouvements athétosiques, puis décès.

- . Obs. 66 : patient de 74 ans, présentant depuis 35 ans une myotonie des troubles de la marche, des infections pulmonaires. Une biopsie musculaire est pratiquée sous anesthésie générale et l'on note seulement un réveil très difficile, sans réelle complication.
- . Obs. 76 : début des troubles cliniques à l'âge de 38 ans. Alors que le diagnostic était connu depuis 5 ans, la patiente est opérée d'une lithiase biliaire, les suites opératoires sont compliquées de problèmes respiratoires transitoires.
- . Obs. 84 : une soeur atteinte du patient décède à 21 ans d'une syncope blanche au cours d'une anesthésie pour cure de hallux valgus.
- . Obs. 118 : les premiers signes cliniques apparaissent à l'âge de 34 ans de manière sévère avec des troubles endocriniens, par de troubles cardiaques spécifiques. Elle décède 16 ans après le début de l'affection des suites d'une cholécystectomie pour lithiase.

Nous n'avons malheureusement ici que des observations très incomplètes. L'anesthésie chez ces patients doit être effectuée en milieu spécialisé, avec des possibilités de réanimation et des opérateurs prévenus.

Il faut remarquer qu'aucun accident d'anesthésie n'a été observé au cours d'intervention pour cataracte, tout au moins dans notre série. Les ophtalmologistes semblent s'entourer de précautions lors d'interventions pour cataracte dite pathologique.

- Chapitre VI -

- DYSTROPHIE MYOTONIQUE ET ASSOCIATIONS CLINIQUES -

Diverses associations ont été décrites.

I - A DES AFFECTIONS ENDOCRINIENNES :

a) l'adénome hypophysaire :

BANNA (13) en rapporte un cas. Les changements à type d'hypopituitarisme sont difficiles à distinguer chez les patients atteints de la dystrophie car ils présentent parfois des manifestations endocriniennes. En fait, l'association semble plutôt fortuite.

b) l'adénocarcinome parotidien :

En 10 ans, JOHANNESSON (127) n'a observé que deux fois cette association. Statistiquement, il s'agit d'une pure coïncidence.

c) la pathologie thyroïdienne :

L'incidence du goitre est bien connue dans la dystrophie et on peut se demander s'il ne s'agit pas un des traits de la maladie à expression variable plutôt qu'une pathologie associée. Il peut s'agir d'une simple hypertrophie avec euthyroïdie, mais la fréquence de l'hypothyroïdie est non négligeable la thyroïdite beaucoup plus rare.

d) le syndrome de KLINEFELTER :

Une certaine similarité a été notée entre pathologie testiculaire de la dystrophie myotonique et le syndrome de Klinefelter. La différence n'est parfois qu'histologique. Plusieurs cas ont été rapportés par DRUCKER (67), WOOLLACOTT et PIERCE(257), NADLER et col. (171). Mais le caryotype est normal dans la maladie de STEINERT.

II - A DES AFFECTIONS NEOPLASIQUES :

Dans la littérature, plusieurs cas d'associations avec des types variés de néoplasie ont été décrites, leucoses, tumeur hypophysaire (CAUGHEY) cancers pulmonaires Nous n'avons observé dans notre série qu'un cancer du sigmoïde dont la patiente est décédée vers l'âge de 20 ans.

III - A d'AUTRES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES :

L'association la plus extraordinaire est celle avec la myasthénie SCHOEN (208) rapporte le cas d'une jeune fille de 13 ans appartenant à une famille de dystrophie myotonique. Les 2 tableaux étaient réunis chez cette jeune fille tant sur le plan clinique que sur le plan électromyographique. La prévalence de la D.M. est de 3/100.000, celle de la myasthénie de 6/100.000, leur combinaison montre qu'une personne 700 millions seulement peut être atteinte des deux affections simultanément.

Or, ces deux maladies sont pharmacologiquement opposées. La quinine aggrave la myasthénie mais améliore la myotonie. La myotonie n'est pas due à un défaut de transmission neuro-musculaire, mais à une atteinte pure de la fibre musculaire. Enfin, la fatigue des dystrophies est différente de celle de la myasthénie. Cependant, dans de rares cas, les stimulations téтанisantes donnent des réponses myasthéniformes dans la dystrophie myotonique.

Un cas d'association avec une neurofibromatose de Recklinghausen est signalé par BALIVET (12). Deux cas semblables seulement avaient été rapportés en 1925 et 1954. Il ne s'agit pas d'une forme de neurofibromatose.

Les troubles du sommeil dans la D.M. ont déjà fait l'objet de nombreux travaux. Mais dans nos observations, nous avons recueilli 5 patients dont plusieurs appartenant à la même famille, avec des troubles sévères du sommeil que l'on pourrait qualifier de pseudo narcolepsie sans cataplexie.

Enfin, dans trois cas, il a été observé une comitialité, dont une forme sévère, type épilepsie essentielle, grand mal, apparue dans le jeune âge.

- Chapitre VII -

- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -

La dystrophie myotonique se classe dans les syndromes myotoniques. Lorsque les traits caractéristiques de la maladie sont réunis, le diagnostic positif est assez facile. C'est plutôt lors de formes incomplètes que se discute le diagnostic différentiel, c'est celui des syndromes myotoniques.

I - LES SYNDROMES MYOTONIQUES VRAIS.

La myotonie est clinique et électrique.

a) la myotonia congenita ou maladie de THOMSEN.

La description classique de la maladie fut donnée en 1876 par le physicien danois THOMSEN après observation personnelle sur quatre générations de sa propre famille. Il s'agit d'une affection à transmission autosomique dominante, dont les symptômes peuvent apparaître dès la naissance ou apparaître ultérieurement. Les patients possèdent une myotonie active des bras et des jambes, importante, invalidante, très sensible au froid. L'autre trait caractéristique est l'hypertrophie musculaire. Il n'y a ni anomalies endocriniennes, ni cataracte. La biopsie musculaire peut être normale.

Des cas de formes récessives ont été décrites par BECKER (18) et seraient assez fréquentes pour BADY et Col. (11). Ces formes plus invalidantes associent myotonie, gros muscles, et une faiblesse musculaire améliorable par la répétition de l'effort (SABOUREAUD 202). Les stimulations téтанisantes font apparaître une chute du potentiel comme on peut le voir dans certaines dystrophies myotoniques, surtout au niveau des premiers potentiels, mais elle ne se poursuit pas. La chromatographie des acides gras musculaires pourrait être perturbée.

CAUGHEY (43) rapporte le cas d'une famille comportant deux membres atteints d'une dystrophie myotonique et la génération suivante un membre est atteint de maladie de THOMSEN. Il s'agirait là de l'expression familiale de deux formes de myotonie, mais c'est la seule observation de ce type rapportée jusqu'à ce jour dans la littérature.

La biopsie musculaire peut révéler une hypertrophie de toutes les fibres, les centralisations nucléaires sont peu fréquentes, sans chainettes. Les plaques motrices seraient anormalement développées. Les études histochimiques mettent en évidence une diminution du rapport entre les fibres I et II. Dans

les formes récessives, une disparition des fibres II b pourrait être notée.

b) la paramyotonia congénita ou maladie d'Eulenburg.

EULENBURG la décrit en 1886 et en 1916 chez 26 membres provenant de 6 générations d'une même famille de l'Allemagne de l'Est. L'handicap physique est faible, la myotonie affecte particulièrement les muscles de la main et du visage, très sensible au froid. A transmission autosomique dominante, elle présente aussi une tendance à l'hypertrophie musculaire. Des épisodes parétiques peuvent survenir et leur relation avec un trouble du métabolisme potassique est discuté. Ces dernières formes parétiques auraient été soulignées par BECKER en 1970 (18), THRUSH (231) et ISCH (123).

La biopsiemusculaire montre une grande variation du calibre des fibres, une disparition complète ou partielle de I a différenciation des types de fibres en histochimie, et surtout une hypertrophie des fibres de type II.

c) les dyskaliémies.

Il s'agit essentiellement de l'adynamia épisodica hereditaria de GAMST-ORP (86), par hyperkaliémie. Des phénomènes myotoniques peuvent survenir dans la phase qui précède les paralysies. Ces phénomènes ont été plus rarement décrits lors de paralysies hypokaliémiques (DELWAIDE, PENDERS 63). Les crises seraient favorisées par l'administration de glucose et d'insuline.

d) plus rarement.

Des myotonies par anticholestérolémiants ont été observées. Elles sont surtout expérimentales provoquées par le diazacholestérol et certains acides aromatiques carboxyliques. Exceptionnelles également sont la myotonia leviorde de JONG (130), la myotonie de TØRBERGSEN (235), la myotonie avec hypertrophie musculaire et fatigabilité corrigée par l'exercice, qui en fait paraît devoir être rattachée aux formes récessives de THOMSEN.

II - DES MYOTONIES ELECTRIQUES PURES.

Peuvent se voir dans la maladie de DUCHENNE au niveau des membres inférieurs dans certaines myosites, glycogénoses (surtout dans la forme tardive de la maladie de POMPE par déficit en maltase acide). Enfin certaines myopathies myotubulaires peuvent simuler une maladie de STEINERT. C'est le cas de l'observation rapportée par HAWKES (108) associant cataracte et myotonie électrique. Le père du patient était atteint d'un ptosis congénital avec des opacités cristalliniennes. Aucune anomalie biologique n'était retrouvée.

III - LES PSEUDOMYOTONIES .

Peuvent être cliniques ou électriques.

a) au cours de certaines affections du système nerveux.

La plus fréquente est celle des affections radiculaires cervicales. La pseudomyotonie clinique d'ALEMA est une difficulté à désserrer les doigts surtout index et médus, due à une compression radiculomédullaire cervicale par hernie discale médiane le plus souvent.

Une myotonie peut être présente au cours d'affection extra pyramidales, médullaires (syringomyélie, sclérose latérale amyotrophique), CHARCOT MARIE, d'acrodynie et de polynévrites.

Le syndrome myotonie-myokimie-hyperhydrose des sujets jeunes, d'étiologie inconnue, présente une myotonie inconstante. Il regroupe toute une série de syndromes : la myotonie de MERTENS, le syndrome d'ISAACS(122) avec hypertonie permanente des membres inférieurs, une pseudomyotonie des mains, de la face, des myokimies et des accès sudoraux, corrigé par la CARBAMAZEPINE (BADY 9).

L'ostéochondrodrystrophie de SCHWARTZ-JAMPEL associe un contexte malformatif, une raideur, une myotonie et se rapproche beaucoup du syndrome d'ISAACS.

b) au cours d'affections endocriniennes.

- hypothyroïdie, atteignant la contraction et la décontraction musculaire.
- au cours du diabète (BADY et col. 10).

La découverte d'une myotonie exige un interrogatoire soigné du patient : enquête familiale, mode de début, facteurs déclenchants

- Chapitre VIII -

- TRAITEMENT -

Il n'existe pas de traitement étiologique de la maladie de STEINERT, et en dehors du traitement préventif ou "conseil génétique", on peut seulement essayer de corriger certains symptômes.

I - LE TRAITEMENT DE LA MYOTONIE.

La QUININE est la médication la plus anciennement employée; WOLF en 1936 (256). D'après HARVEY (107), la quinine agirait en prolongeant la phase réfractaire du muscle et en abaissant l'excitabilité de la plaque motrice. Elle inhiberait aussi l'action de l'acétylcholine et renforcerait à doses appropriées les effets des ions potassiques. Elle est administrée à la dose de 0,5 à 1 g. par jour, son utilisation prolongée est dangereuse. PASSOUANT (180) propose l'association Quinine-vitamine C. La vitamine C suppléerait à la cholinestérase insuffisante.

La PROCAINAMIDE est active à doses élevées, mais elle peut entraîner une insomnie, des troubles digestifs et elle est une contre indication en cas de troubles graves de la conduction cardiaque. Son emploi est ainsi dangereux dans la maladie de STEINERT. Elle stabilise l'excitabilité membranaire en réduisant les courants de Sodium.

La DIPHENYLHYDANTOINE a été employée par MUNSAT (170). Malgré ses effets sur la lignée sanguine, l'hypertrophie gingivale... elle est assez bien tolérée et ne possède pas d'inconvénient cardiaque. La D.P.H. déprime la réponse aux stimulations répétitives et les potentiations post-tétaniques, se conduisant comme un agent dépolarisant. D'autres auteurs supposent une action directe au niveau de la fibre musculaire elle-même par activation de la pompe à Sodium, et une modification de la perméabilité au Chlore. Certains auteurs ont employé dans le même but la Carbamazépine qui, en fait, est plus active sur la myotonie vraie que sur la pseudomyotonie.

La CORTICOTHERAPIE, qu'il s'agisse d'A.C.T.H. ou de stéroïdes surrénaliens, a certains effets bénéfiques mais très irréguliers. Son action se ferait par les modifications des concentrations ioniques potassiques et sodées des compartiments extra et intracellulaires.

L'ACETAZOLAMIDE (GRIGGS - 95) diminuerait la myotonie par le biais

supposé de deux mécanismes :

- modification du pool potassique,
- action proche des inhibiteurs de l'anhydrase carboxylique.

Les meilleurs effets seraient, en fait, obtenus dans la paramyotonia congenita et la myotonia congenita.

Le LITHIUM a été aussi proposé en vue des échanges ioniques qu'il permet mais dans notre matériel son efficacité s'est révélée très douteuse.

II - LE TRAITEMENT de la CATARACTE.

L'opacité cristallinienne lorsqu'elle est totale justifie une exérèse.

III - LES TROUBLES ENDOCRINIENS.

Il s'agit, d'une part, du traitement du diabète par régime ou biguanides, d'autre part, des traitements hormonaux substitutifs, thyroxine lors d'hypothyroïdie, hormones males à intervalle régulier.

IV - Les différentes médications proposées pour lutter contre l' ATROPHIE MUSCULAIRE semblent nombreuses et inefficaces (EUTROPHYL, UTEPLEX..)

Tout au plus, le patient peut-il tirer un certain bénéfice de la kinésithérapie douce après réchauffement musculaire pour lutter contre les déformations, les rétractions musculaires et les douleurs.

V - LE TRAITEMENT des COMPLICATIONS DIVERSES.

Est envisagé au cours de l'évolution de la maladie, la pose d'une pile cardiaque, la lutte contre les infections respiratoires, les interventions pour lithiase, les gammaglobulines en prévention des infections chez l'enfant.

- Chapitre IX -

- APPROCHES PATHOGENIQUES -

I - PHYSIOPATHOLOGIE de la MYOTONIE.

La myotonie réalise une anomalie des propriétés contractiles des muscles striés : anomalie de la décontraction après une contraction normale. L'origine du phénomène est purement musculaire.

a) Les syndromes myotoniques :

Il convient de distinguer :

- les myotonies vraies : myotonie clinique, électrique, mécanique.
- les paramyotonies.
- les pseudomyotonies où manque l'un des éléments: myotonie mécanique.

pure, pseudomyotonie des électromyographistes, les neuromyotonies.

b) Physiopathogénie :

1° - les modèles expérimentaux myotoniques.

Les premières études ont été réalisées sur les myotonies animales et plus particulièrement chez les chèvres myotoniques. Plus récemment, il a été constaté que l'administration de certains agents pharmacologiques pouvaient induire des myotonies. Nous en présentons quelques cas.

Le 20-25 diazacholestérol, inhibiteur de la synthèse du cholestérol peut induire une myotonie chez le rat. Au terme de 3 semaines de traitement, il apparaît du desmostérol tant dans la musculature striée que dans la musculature lisse (FAIRHURST 74). Le desmostérol s'accumulerait dans une fraction particulière sédimentable contenant des membranes variées, et non dans une fraction soluble. Cette accumulation induirait des changements fonctionnels et électriques musculaires. CACCIA (37) réalise une dénervation d'un muscle avant l'administration de 20-25 diazacholestérol, et constate l'absence de myotonie sauf les 3^e et 4^e jour où elle peut être induite. Dans le temps, la myotonie décroît dans le muscle dénervé dans un ordre qui est inversement proportionnel au développement des potentiels fibrillaires. Après 10 jours de dénervation, le muscle n'est plus capable de myotonie. Dans le muscle dénervé, la résistance de la membrane au repos est augmentée et la conductance ionique est abaissée. Il existe dans ce cas une influence neurotrophique, le flux axoplasmique jouera-t-il le rôle de neurotransmetteur ? IYER (125).

L'acide indolacétique et plus spécialement l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique peut induire une myotonie chez la souris et le rat (FULLER 83). D'autres substances peuvent précipiter une myotonie: certains acides aminés, le 5-6 dihydro - 5-5 diméthyl - 7- carboxybenz (e) acridine. L'administration de propranolol a permis de révéler une dystrophie myotonique chez une femme de 39 ans, faisant apparaître une myotonie. Six semaines après arrêt du traitement, disparition de la myotonie, mais celle-ci réapparaît dès la reprise du traitement, avec une élévation du taux des C.P.K. (BLESSING 24).

L'hypothyroïdie peut aussi induire une myotonie.

2° - physiologie du phénomène myotonique.

La myotonie semble purement liée à un dysfonctionnement membranaire de la cellule musculaire.

a) le potentiel de membrane est modifié :

A l'état normal, il existe une différence physiologique de - 80mvolts entre les surfaces extra et intra cellulaires de la membrane. Le potentiel de repos est entretenu par une différence de concentration ionique des compartiments intra et extra-cellulaires, en particulier par différence de concentration du

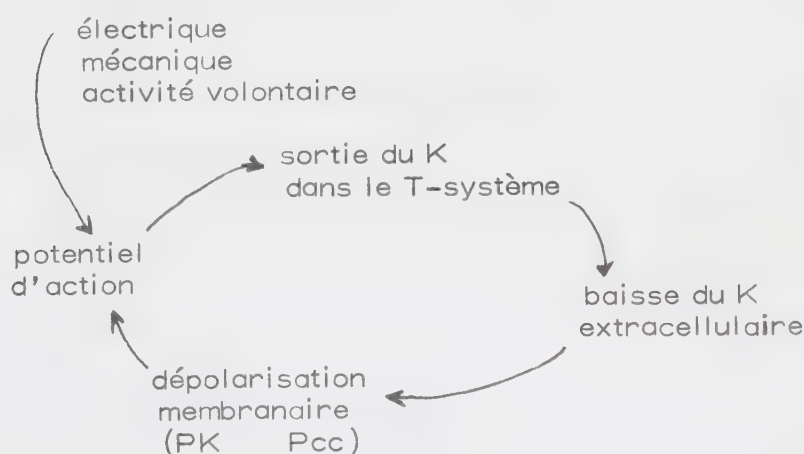
potassium. Cette perméabilité ionique peut être modifiée dans la myotonie (NORRIS 1962 (174)).

1 a - réduction de la perméabilité aux ions chlore:

BRYANT (30) en 1969 a mis en évidence chez les chèvres myotoniques une légère hyperpolarisation de la membrane musculaire. LIPICKI et BRYANT (150) en 1971 reprennent leurs travaux sur des myotonies humaines. Il existerait une réduction de la perméabilité aux ions chlore, accrue par le froid, provoquant une instabilité membranaire. BARCHI (15) a bien étudié cette hypothèse. Une réduction de 20% de la perméabilité membranaire aux ions chlore entraîne une activité myotonique. L'augmentation du potassium extracellulaire aggraverait la myotonie tandis que sa baisse ferait apparaître des pics répétitifs. Cette myotonie pourrait être prévenue par une réduction du peak membranaire de la perméabilité au sodium. Ceci fait envisager une application thérapeutique. La diminution du transport du chlore prolonge l'action du réticulum sarcoplasmique avec pour résultante le relâchement continu du calcium, activation de la troponine et maintien d'une tension par le système actomyosine? Cette contraction soutenue serait maintenue en dépit d'un relâse normal du calcium et des mécanismes de réaccumulation dans le réticulum sarcoplasmique des protéines contractiles normales.

Ainsi un stimulus assez minime va faire naître un potentiel d'action, avec départ des ions potassium dans le système tubulaire T. La membrane devient dépolarisée avec un large after potentiel négatif qui autoentretient le potentiel d'action d'où la décharge myotonique.

STIMULATION



2 a - possibilité d'une déplétion en ions calcium :

Mc COMAS (155) suggère une hypersensibilité hypothétique du réticulum sarcoplasmique au calcium. Dans la myotonie, le rapport ATPase/cap~~ta~~tion du calcium serait incriminé et il existerait une baisse de la cap~~ta~~tion du calcium, ce rapport illustrant deux traits du facteur de relaxation est le meilleur critère de l'activité myotonique et il serait proportionnel au temps

de relaxation (RADU- 189) . La baisse de captation de Calcium correspondrait à des bouffées myotoniques. Cette hypothèse semble en fait décevante.

3a - autres perturbations ioniques :

Il s'agit principalement des concentrations en sodium et en potassium. Au cours de l'exercice, la myotonie s'améliore, et correspond à une augmentation de l'entrée intramembranaire du Sodium, il en résulte une augmentation de l'activité de la pompe à Sodium tendant à restaurer le gradient de Na^+ , mais cette action est couplée au mouvement du potassium dans la cellule, avec baisse du potassium dans le microenvironnement de la surface externe de la membrane.

4a - réduction de la dépolarisation critique de la membrane :

Mc COMAS (155) démontre que la marge de degré de dépolarisation de la membrane nécessaire pour faire passer la membrane de l'état de repos au seuil du potentiel d'action y est réduite tout comme dans les paralysies hyperkaliémiques.

b) un défaut structural de la membrane peut être mis en jeu:

Actuellement, on s'oriente vers une anomalie des acides gras qu'il s'agisse d'une anomalie de structure, de synthèse ou par intervention d'un facteur trophique neuronal dans la disposition de la structure de ces acides gras.

c) la myotonie produite par une substance humorale circulante :

C'est l'intéressante expérience de KRULL (140): il a réalisé une occlusion veineuse et ischémique au niveau d'une main avec contraction continue pendant 15 minutes chez une patiente atteinte de maladie de GAMPSTORP. La levée de l'occlusion est suivie d'une crise myotonique généralisée. La même expérience sans contraction musculaire ne produit pas de myotonie. Cette constatation de KRULL n'a, en fait, jamais pu être reproduite par la suite.

II - PHYSIOLOGIE de la DYSTROPHIE MYOTONIQUE.

a) la D.M. est une maladie de membrane :

C'est une hypothèse séduisante qui permettrait de faire le lien entre les atteintes variées de l'affection : musculaires, endocriniennes... Il faudrait ainsi trouver un composant commun à toutes les membranes atteintes et ce seront les deux points étudiés :

- un composant protéique enzymatique,
- un composant lipidique : phospholipide, acides gras.

Mais l'anomalie doit être génétiquement induite. La membrane cellulaire peut être considérée comme une cible pour l'atteinte génétique, dont le muscle serait l'organe cible principale. Dans la D.M., la jonction neuromusculaire est subnormale, on peut suggérer ainsi une altération des structures ou des fonctions de la membrane cellulaire. La membrane érythrocytaire peut réaliser un modèle d'étude.

1 a - supposition d'un déficit enzymatique héréditaire :

APPEL(7) constate que des enzymes membranaires tel les que protéine-kinases et adényl-cyclases apparaissent normales. Des études de spectre de résonance électronique des membranes érythrocytaires réalisées par BUTTERFIELD (36) mettent en évidence dans la D.M. une membrane plus fluide et l'activité enzymatique protéine-kinase endogène membranaire est atteinte; la fluidité membranaire serait surtout perturbée au niveau de sa surface externe (BARCHI- 15). Augmentation d'une protéine membranaire de groupe SH (sulfhydryle). Il est aussi noté une diminution de la phosphorylation du complément dans la D.M., contrairement à la maladie.

DELAUNAY (60) compare l'activité enzymatique membranaire de la dystrophie myotonique et de la maladie de DUCHENNE. Par traitement des membranes, il est possible de modifier la double couche lipidique des membranes érythrocytaires et ce faisant l'environnement des protéines-kinases et des protéines susceptibles d'être phosphorylées. Les composés II et III de phosphorylation seraient diminués.

Les réactions des protéines kinases des érythrocytes de patients atteints de D.M. semblent varier selon la température (VICKERS 241). Cette réponse anormale serait due à une altération des composants lipidiques de la membrane et correspond aussi à une modification de la fluidité membranaire. Contrairement à APPEL(7) et ROSES (198), VICKERS constate une augmentation de l'activité protéine-kinase lors du passage de 30 à 37°.

Ainsi ce sont essentiellement les activités de phosphorylation membranaire qui semblent perturbées. Mais ceci dépend étroitement de l'environnement lipidique de la membrane (PLISHKER G.A. 185).

2 b - les anomalies lipidiques :

Si certains anticholestérolémiants peuvent induire une myotonie expérimentale, on peut se demander si l'environnement lipidique de la membrane n'intervient pas dans la génèse de l'affection. D'autre part, l'activité enzymatique phosphorylative semble être liée à la couche phospholipidique membranaire. Une perturbation enzymatique pourrait-elle induire une anomalie lipidique ou une mauvaise constitution lipidique ne pourrait-elle pas agir sur le fonctionnement enzymatique. KUHN (141) a effectué des chromatographies des acides gras musculaires. Les anomalies ne seraient pas spécifiques de la dystrophie myotonique mais méritent d'être citées :

- dans la forme dominante de la myotonia congenita, il note : une augmentation de l'acide palmitique, stéarique, eicosadiénoïque, une baisse de l'acide oléique, linoléique, arachidonique.
- dans les formes autosomales récessives ; petite augmentation de l'acide arachidonique, de l'acide eicosatriénoïque, diminution moindre de l'acide

oléique, linoléique.

- dans la myotonie dystrophica; un ester du cholestérol a été identifié dans ces muscles pathologiques, il s'agit de l'acide éicosadiénoïque.
- dans la paramyotonia congenita, les acides gras présents dans la maladie de THOMSEN et dans le STEINERT ne sont pas retrouvés.

Seulement deux chromatographies des acides gras ont été effectués dans notre série, une chez un de nos patients et la seconde chez le frère d'un patient atteint mais dont nous ne possédons pas l'observation :

- . Obs. 4 : augmentation de l'acide stéarique, linoléique et arachidonique,
- . P. H. . . . : élévation des acides palmitiques, stéariques, arachidonique, diminution importante de l'acide palmitoléique et à un moindre degré de l'acide oléique, linoléique. Les acides gras saturés sont augmentés.

THOMAS et HARPER (229) étudient la composition lipidique, le métabolisme des fibroblastes de la peau et des érythrocytes chez des patients atteints de dystrophie myotonique. La mesure des lipides totaux ne présente pas d'anomalies et les résultats obtenus par THOMAS sont en contradiction avec ceux retrouvés par d'autres auteurs qui supposaient un déficit en Stérol Δ 24 réductase, enzyme qui permet la conversion de desmostérol en cholestérol.

3 c - diminution du nombre de récepteurs à l'insuline au niveau des membranes. (FESTOFF 80).

4 d - perturbations du transport du calcium dans les érythrocytes:

Les troubles des transports ioniques membranaires dans les syndromes myotoniques sont déjà connus. Plus particulièrement dans la dystrophie myotonique, les membranes érythrocytaires seraient atteintes (PLISHKER 185). On constate un enrichissement des érythrocytes en calcium (GAJDOS - 85) dû une augmentation de la perméabilité de la membrane pour les ions calciques plutôt qu'à une inhibition de leur sortie active. L'augmentation de la captation du calcium, la baisse de l'activité protéine kinase, peut supposer une atteinte membranaire en relation avec le système T.

Ainsi les membranes tissulaires dans la dystrophie myotonique peuvent être atteintes :

- dans leur constitution,
- dans leur fonctionnement enzymatique ou de filtre ionique.

Mais cette seule théorie membranaire ne peut expliquer à elle seule les manifestations variées de la D.M.

b) argument en faveur d'une théorie neurogène :

Au fil des années, de nombreuses théories se sont succédées, spinale, neuro végétative... CURSCHMANN (56) en 1921 a proposé une atteinte diencephalique, des formations infundibulotubériennes.

Actuellement, plusieurs arguments en faveur d'une participation neurogène

peuvent être retenus :

1 a - arguments cliniques :

- diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux: déjà signalés par STEINERT, ce trait de l'affection semble assez fréquent et parallèle à la progression de l'atrophie.
- le déficit intellectuel : alors que celui-ci est excessivement rare dans les autres myopathies, il est ici non négligeable dans les formes infantiles. Il peut s'accompagner de troubles du caractère.
- des troubles du sommeil sont aussi décrits à type d'hypersomnie.
- atrophie musculaire distale symétrique.

2 b - arguments paracliniques :

- au cours de l'E.M.G., on peut retrouver un allongement des vitesses de conduction nerveuses souvent parallèles à l'atrophie, et des tracés de type "neurogène".
- modification des potentiels membranaires.
- l'étude anatomopathologique retrouve quelques anomalies au niveau du système nerveux: anomalies de la jonction neuromusculaire, des terminaisons nerveuses sensorielles, réduction du nombre des unités motrices. Mais ceci ne permet pas de trancher entre atteinte neurogène primitive ou secondaire. Au niveau central, les anomalies sont plus discrètes, infiltrations des neurones thalamiques par des corps éosinophiles intracytoplasmiques.

3 c - neuropathie par intolérance au glucose :

OLSON (175) propose un tableau de neuropathie périphérique dans la D.M. lié à une intolérance au glucose. Il apporte les arguments suivants: aspects de réinnervation de la partie subterminale du nerf, plaques motrices indument larges et complexes ou petites et abortives. En microscopie électronique, les plaques motrices peuvent apparaître dénervées; modifications axonales, augmentation des neurofilaments, diminution des neurotubules, enfin anomalies des fibres intrafusales. Pour MESSINA (163) cependant les changements pathologiques ne s'accordent pas avec l'absence de réflexes ostéotendineux. Il constate que la stimulation électrique des fibres (I a) afférentes n'induit pas de réponse réflexe. La normalité des vitesses de conduction nerveuses sensibles déprécierait la possibilité d'une neuropathie des fibres (I a). Il est proposé devant cette neuropathie motrice isolée une neurotoxicité de l'insuline.

c - Arguments en faveur d'une maladie myogène :

1 a - arguments cliniques:

- la myotonie est un phénomène musculaire pur non influencé par les médicaments qui bloquent la transmission neuromusculaire.

- l'atrophie et le déficit de la force musculaire avec son atteinte presque constante des orbiculaires, des muscles du cou, des masticateurs
- les atteintes de la musculature lisse: digestive, urinaire, utérine, et du muscle myocardique.

2 b - arguments paracliniques :

- l'E.M.G. : en dehors des averses myotoniques, les tracés myogènes sont fréquents et dans quelques cas, il existe une chute de l'amplitude des potentiels sous stimulations répétitives avec parfois un comportement myasthénique.
- la biopsie musculaire est caractéristique de l'affection et possède des lésions communes avec les autres dystrophies musculaires, réduction du nombre de fibres, calibres irréguliers, centralisations nucléaires, masses sarcoplasmiques...

III - EXPLORATION de l'IMMUNITE CELLULAIRE -

Il est constaté dans la maladie de STEINERT une atteinte fréquente du cristallin (cataracte), de la thyroïde (goître), et des gonades (testicule). Il est possible de rassembler ces 3 organes, en constatant qu'ils réalisent des antigènes exclus. Le conflit immunologique serait alors déclenché par le contact entre le système immunitaire et l'antigène exclu, qui n'a pas été reconnu par celui-là pendant la période de tolérance foeto natale. Et l'on pourrait supposer que les lymphocytes T suppresseurs ne joueraient plus leur rôle immunitaire, pendant la période " immunonégative " anténatale.

Une numération des lymphocytes a été réalisée chez 11 de nos patients, par la méthode suivante :

A - Numération des cellules formant des rosettes E spontanées en présence de globules rouges de mouton (N = 40 - 75%).

B - Numération par cytotoxicité avec un sérum hétérologue antilymphocytes T humains (N = 49 - 78%).

- pourcentage de lymphocytes B : immunofluorescence avec des antisérums antiimmunoglobulines. On détermine le nombre de cellules ayant fixé l'antisérum (cellules positives) par rapport aux cellules négatives. Un anti sérum polyvalent antiimmunoglobulines humaines et des sérums anti-chaines lourdes spécifiques sont utilisés (antisérum polyvalent N = 10 - 32%.)
- les cultures lymphocytaires : les lymphocytes du malade sont cultivés pendant 72 heures, en présence de divers mitogènes non spécifiques (PHA, ConA, PWM), en microméthode. La prolifération des cellules est révélée par incorporation de thymidine tritiée entre la 48^e et 72^e heure. Toute prolifération provoque une augmentation de la quantité

de thymidine tritiée incorporée dans la cellule, et on mesure ensuite la radioactivité par scintillation liquide.

- Etude des T supresseurs :

Les lymphocytes du malade sont incubés pendant 3 jours avec de la concanvaline A. On récupère les cellules blastiques formées sur un gradient d'albumine et l'activité suppressive de ces cellules est mise en évidence sur une culture mixte de deux donneurs non apparentés. Un bon fonctionnement des "blastes Con A" provoque une diminution de la prolifération de la culture mixte.

Donneur A :

M en d.p.m. SD

Donneur B:

A + B

A + B + 200.000 blastes.

+ 100.000 " .

+ 50.000 "

+ 10.000 "

+ 5.000 "

+ 1.000 "

- Pourcentage de lymphocytes T et B dans le sang.

OBS.	Lympho T%		Lympho B%			Résultats	
	HTLA ⁺	Rosette E	ASpoly valent	IgM	IgG	IgA	
012	70%	7%	16	5			Rosette E ↓
013	62%	65%	30	6	8	1	
041	73%	64%	12%	7	4	1	normaux
071	75	55	24	9	10	1	normaux
072	62	67	27	8	/	1	normaux
079	58	54	40	19	/	1	↑ lympho B
093	86	66	14	1,6	4	1	normaux
094	76	60	11	6	5	1	normaux
095	75	64	26	7	2	1	normaux
0105	74	52	15	/	/	/	normaux
0109	44	44	47	6	40	1	↑ lympho B ↓ lympho T

- CULTURE des LYMPHOCYTES avec MITOGENE -

	0	Con A	PH A	PWM	Résultats
Obs - M 13 SD	1920dpm 227	84 926 dpm 9 762	232 655dpm 1 401	31 405dpm 5 461	N
Obs - M 41 SD	13009dpm 1 372	154 629dpm 20 976	227 050dpm 58 194	78 280 dpm 78 280	N
Obs - M 71 SD	1 344 cpm 490	61 275cpm 10 052	70 629cpm 6 594	27 616cpm 2 901	N
Obs - M 72 SD	5292dpm 1024	105 473dpm 4 086	159 143dpm 16 493	35 073dpm 2 961	N
Obs - M 79 SD	22550dpm 9256	103 352 dpm 10 573	86 284cpm 8 018	28 456cpm	prolifération spontanée élevée
Obs - M 93 SD	3220dpm 709	212 730dpm 15 707	308 461dpm 9 448	67 004dpm 11 777	N
Obs - M 94 SD	6692dpm 1712	133 026dpm 17 989	189 340dpm 11 553	21 457dpm 2 800	N
Obs - M 95 SD	3224dpm 1220	134 317dpm 8365	176 918dpm 8433	12 131 dpm 400 033	N
Obs - M 105 SD	1334cpm 358	70746 cpm 2088	64245cpm 866	38 841cpm 4721	N
Obs - M 109 SD	4464dpm 714	44418dpm 4118	52433dpm 4167	36432dpm 11742	faible

(M = moyenne) S.D. = déviation standard)

d.p.m. = désintégration par minute.

c.p.m. = coup par minute.

Seulement 3 mesures des lymphocytes T suppresseurs ont pu être effectuées dans notre série.

	041	079	0.105
Témoïn A	25.350 d.p.m. + 2197	15.446 d.p.m. +4713	2003 c.p.m. 754
Témoïn B	27.428 d.p.m. + 2441	20.906 + 7879	381 41
A + B	51.934 d.p.m. + 5573	78.765 + 12225	25.782 1456
A + B + 200.000blastés	52.989 d.p.m. + 4456		600 c.p.m. 268
+ 100.000blastés	63.256 + 1753	15.437 2884	1881 333
+ 50.000blastés	42.402 3375	19.599 3358	6773
+ 25.000blastés	37.105 3366	20.908 3656	7879 748
+ 10.000blastés	34.017 3240	28.653 2468	11.936 48
+ 5.000 blastés	20.088 5698	56.794 577	17.971 947
+ 1.000 blastés	19.338 3949	77.817 8925	18.936 4455

Au total, cette étude de la population lymphocytaire dans notre série n'a pas montré d'anomalies significatives (2 résultats subnormaux).

(Travail du laboratoire d'immunoniologie, Madame TOURAINE. , au laboratoire de biochimie du Pr. QUINCY - Hôpital Neurologique).

- C O N C L U S I O N S -

Une étude de 123 observations de maladie de STEINERT a pu être effectuée. L'unité de ce travail est représentée par l'étude électromyographique de chaque cas.

Sur le plan clinique, l'ensemble de nos observations correspond à la description de la littérature.

Le caractère génétique de l'affection, autosomale dominant, a été constamment retrouvé et le phénomène d'antéposition confirmé.

L'étude anatomopathologique des biopsies musculaires de ces patients a confirmé dans chaque cas la nature dystrophique. Il semble qu'une bonne observation en microscopie optique soit suffisante au diagnostic. La microscopie électronique pourrait n'être réservée qu'aux cas complexes.

La pratique d'examens paracliniques a permis de réaliser une approche pathogénique de l'affection. Au cours des examens électromyographiques, on a pu constater la fréquence des ralentissements des vitesses de conduction nerveuse, la chute de l'amplitude des potentiels sous stimulations répétitives. Dans les formes néonatales, il a été possible, grâce à l'E.M.G., de découvrir une myotonie électrique dès les premiers jours, bien avant l'apparition de myotonie clinique. Peut-être faudra-t-il inclure de manière plus systématique ces protocoles dans l'étude E.M.G. de la dystrophie myotonique.

Une approche plus biologique de l'affection a été aussi tentée. La variété des organes atteints, le caractère héréditaire de l'affection doivent faire rechercher une anomalie commune à des tissus variés, membranaire, enzymatique, ou immunologique.

Des perturbations des fonctions membranaires des cellules musculaires et des érythrocytes ont pu être démontrées. Ces membranes semblent atteintes dans leur constitution lipidique, mais l'anomalie paraît indisso-

ciable de celle de l'activité enzymatique phosphorylative membranaire. Il semble justifier d'étudier de manière plus précise le métabolisme des acides gras dans cette affection.

L'exploration de l'immunité cellulaire a été réalisée, au cours de notre série, par mesure de l'activité lymphocytaire dans le sang périphérique. Dans l'ensemble, nous n'avons pu démontrer d'anomalies. Par ailleurs, nous avons retrouvé, dans quelques cas, des anticorps antinucléaires non spécifiques.

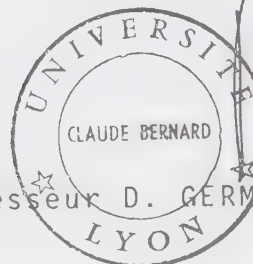
Ainsi ce travail permettra-t-il peut-être, une meilleure étude ultérieure de la maladie de STEINERT, avec une modification du protocole E.M.G. et une recherche des anomalies des acides gras.

---:---:---:---

Le Président de la Thèse,

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le **12 MAI 1980**

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,



Professeur D. GERMAIN

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

Professeur R. MORNEX

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ADAMS R.D. Diseases of muscle. A study in pathology. Third Edition
Harper and Row Publishers . 1975.
- 2- ADIE W.J.- GREENFIELD J.G. Dystrophia myotonica. Brain, 1923,
46 : 73-127.
- 3- AICARDI J. - CONTI D. - GOUTIERES F. Les formes néonatales de la
dystrophie myotonique de Steinert. J. Neurol. Sci. 1974, 22 : 149-164.
- 4- AICARDI J. - CONTI D. - GOUTIERES F; Aspects cliniques et génétiques
des formes précoces de la maladie de Steinert. Med. et Hyg. 1975,
146-157. C.R. 3° journée européenne de conseil génétique.
- 5- ALBRECHT W. Changes in the upper airway and oesophagus in myotonia
atrophica. Arch. Laryng. u. Rhin. 1920, 33 : 145.
- 6- AMINOFF M.J. - LAYZER R.B. - SATYA-MURTI S. - FADEN A.I. The declining
electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in
myotonia. Neurology, 1977, 27 (9) : 812 - 816.
- 7- APPEL S .H. The muscular dystrophies. Clinical update on two major
types. Postgrad. Med. 1978, 64 (2) : 93 - 102.
- 8- BABEL J. - TSACOPOULOS M. Les lésions rétinienne de la dystrophie
myotonique. Etude clinique. Ann. Oculist. (Paris). 1970, 203,
(12) : 1049 - 1065.
- 9- BADY B. - GIRARD P. - JALLADE S. - GAILLARD L. Une observation de
pseudomyotonie guérie par la Carbamazépine. Lyon Med. 1969, 221,
(24) : 1431 - 1441. et Rev. Neurol. 1969, 120, (4) : 277 - 286.
- 10- BADY B. - GIRARD-MADOUX M. Myotonie et diabète. Faits cliniques et
E.M.G. (A propos de deux cas). 1° Journées Languedociennes d'
E.M.G. Toulouse, Avril 1978. Imp. Fournie.
- 11- BADY B. - TRILLET M. - JOYEUX O. - TOMMASI M. - CARRIER H. Forme
récessive de myotonie hypertrophique. A propos d'un cas familial
comportant des altérations histologiques de type dystrophique.
Lyon Med. 1977, 237, (9) : 689 - 695.
- 12- BALLIVET J. - BINNERT D. Association chez un même malade d'une
neurophacomatose de Recklinghausen et d'une myotonie de Steinert.
Rev. Oto. Neuro. Ophtal. 1970, 42, (2) : 67 - 72.

- 13- BANNA M. - BRADLEY W.G. - PEARCE G.W. Massive pituitary adenoma in a patient with dystrophia myotonica. J; Neurol. Sci. 1973, 20 : 1 - 6.
- 14- BARCHI R.L. Myotonia . An evaluation of the chloride hypothesis. Arch. Neurol. 1975, 32 : 175 - 180.
- 15- BARCHI R.L. Physical probes of biological membranes in studies of the muscular dystrophies. Muscle and Nerve. 1980, 3 : 82 - 97.
- 16- BARWICK D.D. - OSSELTON J.W. - WALTON J.N. Electroencephalographic studies in hereditary myopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1965, 28, : 109 - 114.
- 17- BATTEN F.E. - GIBB H. P. Myotonia atrophica. Brain, 1909, 32 : 187.
- 18- BECKER P.E. Genetic approaches to the nosology of muscle diseases. Myotonias and similar diseases. Birth. Def. Orig. Art. Ser. 1971, 7 : 52 - 62.
- 19- BELL C. The nervous system of the Human Body. 3rd ed. London 1836; p; 436.
- 20- BELL D.B. - SMITH D.W. Myotonic dystrophy in the neonate. J. Pediat. 1972, 81, (1) : 83 - 86.
- 21- BERNARD WEILL E. Données neuro-endocriniennes nouvelles sur la maladie de Steinert, particulièrement en ce qui concerne l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la régulation du métabolisme phosphocalcique. Ann. Endocrinol. 1972, 33, (3) : 251 - 266.
- 22- BERTRAND L. Le mégacolon dans la maladie de Steinert. Rev. Neurol. 1949, 81 : 480.- 486.
- 23- BIRD M. - TZAGOURNIS M. Insulin secretion in myotonic dystrophy. Amer. J. Sci. 1970, 260 (6) : 351 - 358.
- 24- BLESSING W. - WALSH J.C. Myotonia precipitated by propranolol therapy. Lancet 1977, 1 (8002) : 73 - 74.
- 25- BOLTON C.E. - EMERY A.E. La myotonie dystrophique : recherche de l'anomalie supposée de l'acide guanido-acétique. J; Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1972, 35 : 801 - 803.
- 26- BOLTON C.E. - EMERY A.E. Arginine - glycine amidinotransférase activity in myotonic dystrophy. Lancet, 1973? 7806 : 780.
- 27- BORENSTEIN S. - NOEL P; JACQUY J. - FLAMENDURAND J. Myotonic dystrophy with nerve hypertrophy. Report of a case with electrophysiological and ultrastructural study of the sural nerve. J. Neurol. Sci. 1977, 34, (1) : 87 - 89.
- 28- BRITT B.A. LOCHER W.G. - KALOW W. Hereditary aspects of malignant hyperthermia. Can. Anaesth. Soc. J; 1969, 16, (2) : 89.

- 29- BROOKE M.H. - ENGEL W.K. The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fibers type I adulte male and female. *Neurology*, 1969, a-b, 19 : 221 - 233 and 378 - 393.
- 30- BRYANT S.H. - MORALES-AGUILERA A. Chloride conductance in normal and myotonic muscle fibers and the action of monocarboxylic aromatic acids. *J. Physiol.* 1971, 219 : 367 - 383.
- 31- BUCHTALL F. and col. Electromyographical observations in congénital myotonia. *Acta Psychiat. Neurol.* 1941, 16 : 389 - 403.
- 32- BUNDEY S. - ~~CARTER~~ C.O. - SOOTHILL J.F. Early recognition of heterozygotes for the gene for dystrophia myotonica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1970, 33, (3) : 279 - 293.
- 33- BUNDEY S. - CARTER C.O. Genetic heterogeneity for dystrophia myotonica. *J. Med. Genet.* 1972, 9, 311 - 315.
- 34- BURCH G.E.- Of the myocardium and myotonia atrophica. *Am. Heart J.* 1978, 96, (2) : 272 - 273.
- 35- BURIAN H.M. - BURNS C.A. Ocular changes in myotonic dystrophy. *Amer. J. Ophthal.* 1967, 63 : 22 - 34.
- 36- BUTTERFIELD D.A. Electron spin resonance investigations of membrane proteins in erythrocytes in muscle diseases. Duchenne and myotonic muscular dystrophy and congenital myotonia. *Biochim. Biophys. Acta* 1977, 470, (1) : 1 -7.
- 37- CACCIA M.R. - NEGRI S. PARVIS V.P. Myotonic dystrophy with neural involvement. *J. Neurol. Sci.* 1972, 16 : 253 - 269.
- 38- CALMETTES L. DEODATI F. - BEC F. - VERGNES M. Les signes oculaires de la maladie de Steinert. *Rev. Med. Toulouse*; 1969, 595 - 601.
- 39- CAPPOEN J.P. - LHERMINE C. - PROYE C. - DUMONT J.C. - VOIMENT Y.M. LINQUETTE M. Les manifestations digestives au cours de la maladie de Steinert. *Lille Med.* 1973, 18, (10) : 1215 - 1222.
- 40- CARROLL J.E. ZWILLICH C.W. - WEIL J.W. Ventilatory response in myotonic dystrophy. *Neurology*, 1977, 27, (12) : 1125 - 1128.
- 41- CASANOVA G. - JERUSALEM F. Myopathologie of myotonic dystrophy. A morphometric study. *Acta Neuropathol.* 1979, 45 : 231 - 240.
- 42- CASTAIGNE P. - BOUSSER M.G. - LECRUBIER C. - CONARD J. - SAMAMA M. Augmentation de la sensibilité des plaquettes à l'adrénaline dans la maladie de Steinert. *Rev. Neurol.* 1977, 133, (12) : 673 - 683.
- 43- CAUGHEY J.E. Relationship of dystrophia myotonica (myotonic dystrophy) and myotonia congenita (Thomsen disease). *Neurology*, 1958, 8 : 469 - 476.
- 44- CAUGHEY J.E. - BROWN J. Dystrophia myotonica : endocrine study. *Quart. J. Med.* 1950, 19 : 303 -318.

- 45- CAUGHEY J.E. - MYRIANTHOPOULOS N.C. Dystrophia myotonica and related disorders. 1963, 1 - 282. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
- 46- CAUGHEY J.E. - SAUCIER G. Endocrine aspects of dystrophia myotonica. Brain 1962, 85, (4) : 711 - 732.
- 47- CHIRO (di) G. - NELSON K.B. Volume of sella turcica. Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy. and Nuclear Med. 1962, 87 : 989 - 1008.
- 48- CHIU V.S.W. - ENGLERT E. Gastrointestinal disturbances in myotonia dystrophica. Gastroenterology, 1962, 42 : 745.
- 49- CHURCH S.C. The heart in myotonia atrophica. Arch. Intern. Med. 1967, 119, (2) : 176 - 181.
- 50- COCCAGNA G. - GAROFALO F.A. Disturbi della minzione nel morbo di Steinert. Giorn. Psichiat. Neuropat. 1966, 94 : 661 - 671.
- 51- COLIN BROWN J. Muscle weakness after rest in myotonic disorders : an electrophysiological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1974, 37 : 1336 - 1342.
- 52- CUDWORTH A.G. - WALKER B.A. Carbohydrate metabolism in dystrophia myotonica. J. Med. Genet. 1975, 12 : 157 - 160.
- 53- CULEBRAS A. - FELDMAN R.G. - MERK F.B. Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. A light and electron microscope study. J. Neurol. Sci. 1973, 19 : 319 - 329.
- 54- CULEBRAS A. - PODOLSKY S. - LEOPOLD N.A. Absence of sleep related growth hormone elevations in myotonic dystrophy. Neurology, 1977, 27, (2) : 165 - 167.
- 55- CURSCHMANN H. Uber familiare atrophische Myotonie. Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1912, 45 : 161.
- 56- CURSCHMANN H. Dystrophie myotonique. (In Handbuch der Neurologie, Bumke und Foerster, t XVI, Berlin 1937.)
- 57- DALAL F.Y. - BENNET E.J. - RAJ P.P. - LEE D.G. Dystrophia myotonica. A multisystem disease. Canad. Anaesth. Soc. J. 1972, 19 : 436 - 443.
- 58- DANIEL P.M. - STRICH S.J. Abnormalities in the muscle spindles in dystrophia myotonica. Neurology, 1964, 14 : 310 - 316.
- 59- DARK A.J. - STREETEN B.W. Ultrastructural study of cataracte in myotonia dystrophica. Am. J. Ophthal. 1977, 84, (5) : 666 - 674.
- 60- DELAUNAY J. - FISCHER S. La membrane érythrocytaire. II altérations au cours des dystrophies musculaires progressives. Nouv. Presse Med. 1977, 6, (13) : 1129 - 1136.
- 61- DELEAGE . Etude clinique sur la maladie de Thomsen. Thèse Paris, 1890.

- 62- DELHUMEAU A. - GROSIEUX P. - ROUCHY R. Maladie de Steinert et puerpéralité. Gyn. Obst. 1966, 68, (1) : 93 - 98.
- 63- DELWAIDE P.J. Myotonies non dystrophiques et maladie de Tomsen. E.M.C. Neurologie 1976, 17177 B 10.
- 64- DENIS J. - CORNU P. - LAFFAY J. - COATANTIEC G. - LAMOTTE M. Dystrophie myotonique et insuffisance respiratoire aigue. Sem. Hop. Paris, 1977, 53, (31 - 32) : 1683 - 1688.
- 65- DENNY-BROWN D.B. - NEVIN S. The phenomenon of myotonia. Brain 1941, 64 : 1 - 18.
- 66- DESNOYERS Y. A propos de la dystrophie myotonique. Canad. Anaesth. Soc. J. 1969, 16, (5) : 372 - 376.
- 67- DRUCKER W.D. - BLANC W.A. - ROWLAND L.P. - GRUMBACH M.M. - CHRISTY N.P. The testis in myotonic muscular dystrophy : a clinical and pathologic study with a comparison with the Klinefelter syndrome. J. Clin. Endocr. 1963, 23 : 59 - 75.
- 68- DUNDEE J.W. Thiopentone in dystrophia myotonica. Curr. Res. Anaesth. 1952, 31 : 257 - 260.
- 69- DYKEN P.R. - HARPER P.S. Congenital dystrophia myotonica. Neurology, 1973, 23, (5) : 465 - 473.
- 70- EMERY A.E.H. - BURT D. Aminoacid, creatine and creatinine studies in myotonic dystrophy. Clin. Chim. Acta, 1972, 39 : 361 - 365.
- 71- ENGEL W.K. Myotonia. A different point of view. Calif. Med. 1971, 114 : 32 - 36.
- 72- ERB W. Die Thomsen'sche Krankheit. Leipzig, Vogel, 1886.
- 73- EVANS W. The heart in myotonia atrophica. Br. Heart J. 1944, 6 : 41 - 47.
- 74- FAIRHURST A.S. - WHITAKER M. - WIENER R. Smooth muscle in an animal model of myotonic dystrophy. Exp. Neurol. 1978, 59, (2) : 286 - 295.
- 75- FAIVRE G. - SOURIS D. - GREGOIRE P. - NEIMANN J.L. - WORMS A.M. - SCHMITT J. - BRIQUEL F. - FLOQUET A. Les myocardiopathies des maladies neuromusculaires héréditaires. Arch. Mal. Coeur. 1978, 71, (4) : 397 - 405.
- 76- FARDEAU M. Technique et résultats de l'étude des plaques motrices dans la pathologie du muscle squelettique. Rev. Neurol. 1960, 103 : 30 - 40.
- 77- FARDEAU M. - LAPRESLE J. - MILHAUD M. Contribution à l'étude des lésions élémentaires du muscle squelettique : ultrastructure des masses sarcoplasmiques latérales, (observées dans un cas de dystrophie myotonique). C.R. Séances Soc. Biol. 1965, 159 : 15 - 17.

- 78- FARKAS E. - TOME F.M.S. - FARDEAU M. - ARSENIO-NUNES M.L. DREYFUS P. DIEBLER M.F. Histochemical and ultrastructural study of muscle biopsies in 3 cases of dystrophia myotonica in the newborn child. *J. Neurol. Sci.* 1974, 21 : 273 - 288.
- 79- FEBRES F. - SCAGLIA H. - LISKER R. - ESPINOSA J. - MORATO T. SHKUROVICH M. - PERE Z. - PALACIOS G. Hypothalamic pituitary gonadal function in patients with myotonic dystrophy. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1975, 41, (5) : 833 - 840.
- 80- FESTOFF B.W. - MOORE W.V. Evaluation of the insulin receptor in myotonic dystrophy. *Ann. Neurol.* 1979, 6, (1) : 60 - 65.
- 81- FLEISCHER B. Uber myotonischer Dystrophie mit Katarakt Eine hereditare familiare Degeneration. *Graefes Arch. f. Ophtal.* 1919, 96 : 91.
- 82- FRANCESCHETTI A. - KLEIN D. - WALTHARD K.M. Klinisch genealogische Untersuchungen ueber drei Faelle von myotonia congenita (Thomsen) und acht neue Faelle von dystrophia myotonica (Steinert-Batten) unter besonderer Beruecksichtigung der Differentialdiagnose der beiden Krankheitsformen. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 1947, 60: 48 -79 und 1948, 61 : 152 - 207.
- 83- FULLER R.W. - LACEFIELD W.B. - KATTAU R.W. - NICKANDER R.C. - SNODDY H.D. Myotonia produced by Indolacetic acid. Studies with related compounds and correlation with Drug levels in Tissues. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1971, 193, (1) : 48 - 60.
- 84- FURNROHR . *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk*, 1907, 33 : 25.
- 85- GAJDOS A. Dystrophie musculaire myotonique . Transport perturbé du calcium dans les érythrocytes. *Nouv. Presse Med.* 1978, 7, (45) : 4091.
- 86- GAMPSTORP I. Adynamia episodica hereditaria. *Acta paed. Scand.* 1956, 45 (suppl. 108) : 7 -126.
- 87- GAMPSTORP I. - WOHLFART G. A syndrome characterized by myokimia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration. *Acta Psychiat. Scand.* 1959, 34 : 181 - 194.
- 88- GARRETT J.M. - DUBOSE T.D. - JACKSON J.E. NORMAN J.R. Esophageal and pulmonary disturbances in myotonia dystrophica. *Arch. Int. Med.* 1969, 123, (1) : 26 - 32.
- 89- GFELLER G. - ROUX J.L. Heart involvement in Steinert's myotonia atrophica. *Cardiologia* 1963, 42 : 200.- 205.
- 90- GIROUD M. La maladie de Steinert infantile. A propos de 3 observations. *Thèse Dijon*, 1979.
- 91- GODTFREDSEN E. Concurrence of dystrophia myotonica and dystrophia pigmentosa retina. *Acta Psych. and Neurol.* 1949, 24 : 435.- 441.

- 92- GOLDBERG H.I. - SHEFT D.J. Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. *Gastroenterology*. 1972, 63, (1) : 134 - 139.
- 93- GORDON N. - HISLON D. Myotonic dystrophy : its occurrence in childhood. *Brit. J; Clin. Pract.* 1967, 21 : 537 - 540.
- 94- GREENFIELD J.G. - *Rev. of Neur. and Psych.* 1911, 9 : 169.
- 95- GRIGGS R.C. - MOXLEY R.T. - RIGGS J.E. - ENGEL W.K. Effects of acetazolamide on myotonia. *Ann. Neurol.* 1978, 3, (6) : 531 - 537.
- 96- GRIFFITH T.W. On myotonia. *Quart. J. Med.* 1911, 5 : 229 - 249.
- 97- GROVE D.I. - O'CALLAGHAN S.J. - BURSTON T.O. - FORBES I.J. Immunological function in dystrophia myotonica. *Brit. J. Med.* 1973, 3 : 81 - 83.
- 98- GRUND ; *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1911, 42 : 110.
- 99- HABA (de la) G. - COOPER G.W. - ELTING V. Hormonal requirements for myogenesis of striated muscle in vitro : insulin and somatotropin. *Prac. Nat. Acad. Sci. USA*, 1966, 56 : 1719 - 1723.
- 100- HARIGA J. - MATTHYS E. - MECHLER L. - JONCKHEER M. Sur certains aspects cliniques et génétiques de la myotonie atrophique. *Acta Neurol. Belg.* 1969, 69 : 215 - 233.
- 101- HARPER P.S. - BIAS W.B. - HUTCHINSON R.J. - McKUSICK V.A. A.B.H. secretor status of the foetus : a genetic marker identifiable by amniocentesis. *J. Med. Genet.* 1971, 8 : 438 - 440.
- 102- HARPER P.S. - DYKEN P.R. Early onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor. *Lancet*, 1972, 2 (7767) : 53 - 55.
- 103- HARPER P.S. - PENNY R. - FOLEY T.P. - MIGEON C.J. - BLIZZARD R.M. Gonadal functions in males with myotonic dystrophy. *J. Clin. Endoc.* 1972, 35, (6) : 852 - 856.
- 104- HARPER P.S. - RIVAS M.L. - BIAS W.B. - HUTCHINSON J.R. - DYKEN P.R. McKUSICK V.A. Genetic linkage confirmed between the locus for myotonic dystrophy and the A.B.H. secretion and Lutheran blood group loci. *Amer. J. Hum. Genet.* 1972, 24, (3) : 310 - 316.
- 105- HARTOG-JAGER (de) W.A. - MEIJER A.E. - VIANNEY - Jong (de) J.M.B. Sarcoplasmic masses. Enzyme, histochemistry and autoradiography. *Arch. Neurol.* 1975, 32 : 247 - 249.
- 106- HARVEY J.C. Reduced renal arginine- glycine transamidinase activity in myotonic goats and in patients with myotonic muscular dystrophy. *John Hopkins Med. J.* 1969, 125 : 270- 275.
- 107- HARVEY J.C. - SHERBOURNE D.H. - SIEGEL C.I. Smooth muscle involvement in myotonic dystrophy. *Amer. J. Med.* 1965, 39, (1) : 81 - 90.

- 108- HAWKES C.H.- ABSOLON M.J. Myotubular myopathy associated with cataract and electrical myotonia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1975, 38 : 761 - 764.
- 109- HEENE R. Histological and histochemical findings in muscle spindles in dystrophia myotonica. J. Neurol. Sci. 1973, 18, (4) : 369 - 372.
- 110- HEIDENHAIM . Ziegler's "Beitr. z. Path. Anat.", 1918, 64 : 198.
- 111- HENRIKSEN O.A. - SUNDSFJORD J.A. - NYBERG-HANSEN R. Evaluation of the endocrine functions in dystrophia myotonica. Acta Neurol. Scand. 1978, 58 (3) : 178 - 189.
- 112- HIMBERT J. - BENRUBI B. - DEMOS J. - L'électrocardiogramme dans les dystrophies musculaires progressives. Arch. Mal. Coeur. 1964, 57 : 998.
- 113- HIRSCHFELD R. Myotonia dystrophica . Zentralb. Nervenhe. u. Psychiat. 1911, 5 : 682.
- 114- HOFFMANN ; Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1900, 18 : 197.
- 115- HOFMANN V.W.- ALSTON W. - ROWE G. A study of individual neuro- muscular junctions in myotonia. E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1966, 21 : 521 - 537.
- 116- HOOK R. - ANDERSON E.F. - NOTO P. Anaesthetic management of a parturient with myotonia atrophica. Anaesthesiology, 1975, 43 : 689 - 692.
- 117- HOPKINS A. - WRAY S. The effect of pregnancy on dystrophia myotonica. Neurology, 1967, 17, (2) : 166 - 168.
- 118- HOUBER J. P. - BABEL J. Les lésions uvéorétiniennes de la dystrophie myotonique. Etude histologique. Ann. Ocul. Paris, 1970, 203, (12) : 1067 -1076.
- 119- HUFF T.A. - HORTON E.S. - LEBOVITZ H.E. Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. N. Eng. J. Med. 1967, 277 : 837 -841.
- 120- HUVOS A.G. - PRUZANSKI W. Smooth muscle involvement in primary muscle disease. In progressive muscular dystrophy. Arch. Path. 1967, 83 : 234 - 240.
- 121- IONASESCU V. - IONASESCU R. - CANCELLA P. - KAHN L. -ZELLWEGER H. Protein synthesis in muscle cultures from patients with myotonic dystrophy. Influence of A 23187 ionophore and calcium : preliminary investigation. Eur. Neurol. 1977, 16, (1 -6) : 155 - 160.
- 122- ISAACS H. A syndrome of continuous muscle fiber activity. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1961, 24 : 319 - 325.
- 123- ISCH F. et col. Etude E.M.G. de deux cas de paramyotonie congénitale de Von Eulenburg. Rev. Neurol. 1971, 124 : 439 - 450.

- 124- ISCH-TREUSSARD C. - JESEL M. - BALLIS T. - ISCH F. Vitesses de conduction et réponses évoquées à la stimulation des nerfs périphériques dans les myotonies atrophiques. *Rev. Neurol.* 1973, 3, (2) : 209 - 213.
- 125- IYER Y. - WHITING M. - FENICHEL G. Neural influence on experimental myotonia. *Neurology*, 1977, 27 : 73 -76.
- 126- JENSEN H. - JENSEN K.B. - JARNUM S. Turn over of IgG and IgM in myotonic dystrophy. *Neurology*, 1971, 21 : 68 -71.
- 127- JOHANNESSON G. - HENRIKSSON K.G. - ODKVIST L. Coincidence of dystrophia myotonica and pleiomorphic adenoma of the parotid gland. *Acta Neurol. Scand.* 1978, 57, (3) : 275 - 278.
- 128- JOHNSON W. - MARSHALL G. Observations on Thomsen's disease. *Quart. J. Med.* 1915, 8 : 114.
- 129- JONG (de) J.G.Y. Dystrophia myotonica, Paramyotonia, and Myotonia Congenita. Thèse Utrecht, Assen : Van GORCUM and C°, 1955.
- 130- JONG (de) J.G.Y. Myotonia levior. In : Symposium über porgressive muskeldystrophie. E. Kuhn (Ed.) Berlin, Springer, 1966, 255 - 259.
- 131- JUNGE J. Ocular changes in dystrophia myotonica. *Ophtalmologica*, 1968, 155 : 291 - 293.
- 132- KARPATI G. - CARPENTER S. - WATTERS G.V. - EISEN A.A. - ANDERMANN F. Infantile myotonic dystrophy. Histochemical and electron microscopic features in skeletal muscle. *Neurology*, 1973, 23, (10) : 1066 - 1077.
- 133- KAUFMAN K.K. - HECKERT E.W. Dystrophia myotonica with associated sprue like symptoms. *Am. J. Med.* 1954, 16, 614.
- 134- KILBURN K.J. - EAGEN H. - SIEKER and HEYMAN A. Cardiopulmonary insufficiency in myotonic and progressive muscular dystrophy. *New Engl. J. Med.* 1959, 261 : 1089 - 1096.
- 135- KITO S. - YAMAMOTO M. - FUJIMORI N. - ITOGA E. - KOSAKA K. Studies on myotonic dystrophy. 1 : ultrastructural lesions of the muscle and the nerve in the myotonic dystrophy. 2 : Insulin and H.C.G. responses in myotonic dystrophy. In *basic research in Myology*, Amsterdam Excerpta Medica, 1971, 651 - 673.
- 136- KLEIN D. La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse. *J. Genet. Hum.* 1958, 7 (suppl.) 1 - 368 et in : ROBERT J.M. *Eléments de génétique médicale*. Simep édit. Lyon 1978.p. 202.
- 137- KLOTZ H.P. - CHIMENES H. - CHOURAKI. Caryotype normal XY et histologie de type Klinefelterien dans l'atrophie testiculaire de la maladie de Steinert. *Sem. Hop. Paris* 1962, 3198 - 3201.

- 138- KOHN N.N. - FAIRES J.S. - RODMAN T. Unusual manifestations due to involvement of involuntary muscle in dystrophia myotonica. New Engl. J. Med. 1964, 271 : 1179.- 1183.
- 139- KRAMER P. - ATKINSON M. - WYMAN S.M. INGELFINGER F.J. The dynamics of swallowing. II : Neuromuscular dysphagia of the pharynx. J. Clin. Invest. 1957, 36 : 589.- 595.
- 140- KRULL G.H. - LEIJNSE B. - DE VLIETTER M. - VIETOR W.P.J. TERBRAAK J.W. GERBRANDY J. Myotonia produced by an unknown humoral substance. Lancet, 1966, 7645 : 668 - 672 .
- 141- KUHN E. Myotonia. New developpments in electromyography and clinical neurophysiology. 1973, 1 : 413 - 419.
- 142- LANGLOIS B. - TALY E. - DEMAZURE E. - LARRIEU H. Anesthésie et dystrophie myotonique. Anesth. Ann. Réan. 1976, 33 : 119 - 125.
- 143- LECOMTE P. - LAMISSE F. - SOUTOUL J.H. - MOREL J.J. Aspects endocriniens de la maladie de Steinert. Sem. Hop. Paris, 1977, 53, (4) 227 - 233.
- 144- LEE K.F. - LIN S. - HODES P.J. New roentgenologic findings in myotonic dystrophy. An analyse of 18 patients. Amer. J. Roentgenol. 1972, 115, (1) : 179 - 185.
- 145- LENARD H.G. - GOEBEL H.H. - WEIGEL W. Smooth muscle involvement in congenital myotonic dystrophy. Neuropädiatrie, 1977, 8, (1) : 42 - 52.
- 146- LEYGONIE -GOLDENBERG F. - PERRIER M. - DUIZABO P. - BOUCHAREINE A. HARF A. - BARBIZET J. - DEGOS J.D. Troubles de la vigilance et de la fonction respiratoire dans la maladie de Steinert. Rev. Neurol. 1977, 133, (4) : 255 - 270.
- 147- LEWWANDOWSKI . Duet. Med. Wochenschr. 1911, 37, 521.
- 148- LINQUETTE M. - BELBENOIT C. - MAY J.P. - FOURLINNIE J.C. - LUEZ G. Manifestations cardiaques au cours de la maladie de Steinert. (A propos de 10 observations). Sem. Hop. Paris, 1967, 43, (48) : 2996 - 3004.
- 149- LINQUETTE M. - FOSSATI P. - LUEZ G. - FOURLINNIE J.C. - DECOULX M. Formes cardiaques de la maladie de Steinert. Lille Med. 1966, 11 ; (10) : 1253 - 1256.
- 150- LIPICKY R.J. - BRYANT S.H. Sodium, potassium and chloride fluxes in intercostal muscle from normal goats and goats with hereditary myotonia. J. Gen. Physiol. 1966, 50, 89.
- 151- LYNAS M.A. Dystrophia myotonica with special reference to Northern Ireland. Ann. Human. Genet. 1957, 21 : 318 - 338.
- 152- MAAS O. Observations in dystrophia myotonica. Brain 1937, 30 : 498 - 524.

- 153- MAAS O; - PATERSON A.S. Genetic and familial aspects of dystrophia myotonica. Brain 1943, 66 : 55 - 68.
- 154- MAAS O. - ZONDEC. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1920, 59 :322.
- 155- Mc COMAS A.J. - CAMPBELL M.J. - SICA R.E.P. Electrophysiological study of dystrophia myotonica. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1971, 34, (2) : 132 - 139.
- 156- Mc COMAS A.J. - MROZEK K. The electrical properties of muscle fibers membranes in dystrophia myotonica and myotonia congenita. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1968, 31 : 441 - 447.
- 157- Mc COMAS A.J. - SICA R.E.P. - TOYONAGA K. Incidence severity and time course of motoneurone dysfunction in myotonic dystrophy : their significance for an understanding of anticipation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1978, 41, (10) : 882 - 893.
- 158- Mc DERMOT V. The histology of the neuromuscular junctions in dystrophia myotonica. Brain, 1961, 84 : 75 - 84.
- 159- MALGRAS J.C. Les troubles de la conduction intracardiaque dans la maladie de Steinert. A propos de deux observations avec enregistrement des potentiels hissiens. Thèse Dijon, 1979.
- 160- MARCOZ J.P. Dépistage des hétérozygotes dans une grande famille atteinte de maladie de Steinert aux manifestations cliniques variées. J. Genet. Hum. 1978, 26, (3) : 237 - 274.
- 161- MARCOZ J.P. - KLEIN D. Myotonic dystrophy with a variable symptomatology and favorable clinical prognosis in a large family. Rev. Med. Suisse Romande, 1978, 98, (8) : 431 - 441.
- 162- MERTENS H.G. - ZSCHOCKE S. Neuromyotonie. Klin. Wschr. 1965, 43 : 917 - 925.
- 163- MESSINA C. - TONALI P. - SCOPPETTA C. The lack of deep reflexes in myotonic dystrophy : a neurophysiological study. J. Neurol. Sci. 1976, 30 : 303 - 311.
- 164- MINGIOLI E.S. - STROBER W. - TOURTELLOTTE W.W. - WHITAKER J.N. Quantitation of IgG, IgA and IgM in the C.S.F. by radioimmuno assay. Neurology, 1978, 28, (10) : 991 - 995.
- 165- MOHR J. A study of linkage in man. Opera Ex. Doma Biologiee Hereditariae Humanal Universitalis Hafniensis. Copenhagen - Munkszaard. 1954, vol 33.
- 166- MONGIA S.K. - LUNDERVOLD A. Electrophysiological abnormalities in cases of dystrophia myotonica. Eur. Neurol. 1975, 13 : 360 - 376.
- 167- MUIR A.R. The structure and distribution of satellite cells. In regeneration of striated muscle and myogenesis. Eds. A. Mauro, S.A. Shafiq. and A.T. Milhorat, p. 91 - 100. Excerpta Medica, Amsterdam.

- 168- MULLER J. Anaesthesia in myotonic dystrophy. *Anaesth. Int.* 1977, 5.
- 169- MUNDLER F. Formes néonatales et infantiles précoces de la dystrophie myotonique (maladie de Steinert). *Pédiatrie*, 1970, 25, (8) : 865 -872.
- 170- MUNSAT T.L. Therapy of myotonia : a double blind evaluation of diphénylhydantoïne, procainamide and placebo. *Neurology*, 1967, 17 : 359 - 367.
- 171- NADLER CA.- STEINGER W.A. - TRONCELLETI M. - DURANT T.M. Dystrophia myotonica with special reference to endocrine function (Klinefelter's syndrome). *J. Clin. Endocr.* 1950, 10 : 630 -636.
- 172- NAGELI . *Münch. Med. Wochenschr.* 1917, 64, 1631.
- 173- NILSSON O. - ROSEN I. The Stretch reflex in the Lambert Eaton syndrome myasthenia gravis and myotonic dystrophy. *Acta Neurol. Scand.* 1978, 57, (6) : 350 -357.
- 174- NORRIS F.H. Unstable membrane potentiel in human myotonic muscles. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1962, 14 : 197 - 201.
- 175- OLSON N.D. - MENG FONG JOU - QUAST J.E. - NUTTALL F.G. Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy. Relation to glucose intolerance. *Arch. Neurol.* 1978, 35 : 741 -745.
- 176- ORMOND A.W. *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* 1911, 31 / 214.
- 177- ORNDAHL G. - KOCK NG. - SUNDIN T. Smooth muscle activity in myotonic dystrophy. *Brain*, 1973, 96 : 857 -860.
- 178- PANAYIOTOPOULOS C.P. - SCARPALEZOS S. Dystrophia mytonica. A model of combined neural and myopathic muscle atrophy. *J. Neurol. Sci.* 1977, 31, (2) : 261 - 268.
- 179- PARKER N. Dystrophia myotonica as congenital facial diplegia. *Med. J. Austr.* 1963, 2 : 939 - 944.
- 180- PASSOUANT P. La maladie de Steinert et le problème de la transmission neuromusculaire. Thèse Montpellier 1943.
- 181- PATERSON I.S. Generalized myotonia following suxamethonium. *Brith. J. Anaesth.* 1962, 34 : 340 -342.
- 182- PENROSE L.S. The problem of anticipation in pedigrees of dystrophia myotonica. *Ann. Eugen.* 1948, 14 : 125 - 132.
- 183- PETKOVICH J.J. - DUNN M. - REED W. Myotonia dystrophica with A.V. dissociation and Stokes-Adams attacks. *Amer. Heart J.* 1964, 68 : 391 -396.
- 184- PHEMISTER J.C. - SMALL J.M. Hypersomnia in dystrophia myotonica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1961, 24 : 173 - 175.
- 185- PLISHKER G.A. - APPEL S.H. Red blood cell alterations in muscular dystrophy : the role of the lipids. *Muscle and Nerve*, 1980, 3 : 70 -81.

- 186- POLLOCK M. - DYCK P.J. Peripheral nerve morphometry in myotonic dystrophy. Arch. Neurol. 1976, 33 : 33 - 39.
- 187- PRUZANSKI W. Variants of myotonic dystrophy in preadolescent life. (The syndrome of myotonic dysembryoplasia). Brain 1966, 89 : 563 -568.
- 188- PRUZANSKI W. - HUVOS A.G. Smooth muscle involvement in primary muscle disease. I : myotonic dystrophy. Arch. Path. 1967, 83 : 229 -233.
- 189- RADU H. - GODRI A. - ALBU E. - RADU A. - ROBU R. Calcium uptake and bioelectrical activity of denervated and myotonic muscle. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1970, 33 : 294 - 298.
- 190- RADU H. - PENDEFUNDA G. - BLUCHER G. - RADU A. -DARKO Z. - GODRI I. Comparative and correlative ^{study} of the myotonia in the muscle diseases. Walton, Canal. Scarlato. Ed. Excerpta Medica found. publ. 1970, 332- 336.
- 191- RAUSING A. Focal myocarditis in familial dystrophia myotonica. Brit. Heart J. 1972, 34, (12) : 1292 - 1294.
- 192- REFSUM S. - CONNUM A. - SJAASTADS O. - ENGESET A. Dystrophia myotonica Repeated pneumoencephalographic studies in ten patients. Neurology, 1967, 17, (4) : 345 - 348.
- 193- RENWICK J.H. - BOLLING D.R. An analysis procedure illustrated on a triple linkage of use for prenatal diagnosis of myotonic dystrophy. J. Med. Genet. 1971, 8 : 399 - 406.
- 194- RENWICK J.H. - BUNDEY S.E. - FERGUSON SMITH MA. - IZATT M.M. Confirmation of linkage of the loci : myotonic dystrophy and A.B.H. secretion. J. Med. Genet. 1971, 8 : 407 - 416.
- 195- ROBERT J.M. - PERNOD J. Etude généalogique de la maladie de Steinert. J. Genet. Hum. 1976, 24 : 143 - 151.
- 196- ROBERTS D.F. - BRADLEY W.G. Immunoglobulin levels in dystrophia myotonica. J.Med. Genet. 1977, 14 (1) : 16 - 19.
- 197- ROHRER K. Ueber Myotonia atrophica (dystrophia myotonica). Dtsch. z. Nervenheilk. 1916, 55 : 242.
- 198- ROSES A.D. - BUTTERFIELD D.A. - APPEL S.H. CHESNUT D.B. Phenytoin and membrane fluidity in myotonic dystrophy. Arch. Neurol. 1975, a, 32 : 535 - 538.
- 199- ROSMAN N.P. - KAKULAS B .A.- Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study. Brain 1966, 89, (4) : 769 - 788.
- 200- ROSMAN N.P. - REBEIZ J.J. The cerebral defect and myopathy in myotonic dystrophy. A comparative clinicopathological study. Neurology, 1967, 17 : 1106 - 1112.
- 201- ROSSOLIMO G. De la myotonie atrophique. Nouv. Iconogr. Salpêtr. 1902 15 : 63 - 68.

- 202- SABOURAUD O. - PINEL J.F. - LEBARS J. - MENAULT F. - SAUDEAU D.
Un nouveau cas de faiblesse musculaire corrigée par l'exercice.
(forme familiale) Rev. Neurol. 1979, 135, (8-9) : 583 - 592.
- 203- SAGEL G. - DISTILLER L.A. - MORLEY J.F. - ISAACS H. Myotonia dystrophica ; studies on gonadal function using LHRH. J. Clin. Endocr. Metab. 1976, 33 : 459 - 474.
- 204- SARNAT H.B. - O'CONNOR T. - BYRNE P.A.. Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate. Arch. Neurol. 1976, 33 : 459 - 465.
- 205- SARNAT H.B. - SILBERT S.W. - Maturation arrest of fetal muscle in neonatal myotonic dystrophy. Arch. Neurol. 1976, 33 : 466 - 474.
- 206- SCLESI R. - POGGI P. - NAPPI P. - SANDRINI G. Peripheral microcirculatory lesions in myotonic dystrophy, a light and electron microscopy study on digital biopsies. Acta Neurol. 1978, 33, (2) : 137 - 148.
- 207- SCHMITT J. - SCHMIDT C. - CLERGET M. - LUPORSI D. Les troubles cardiaques de la maladie de Steinert. Exploration endocavitaire de l'activité hissienne dans une série de 8 cas. Ann. Med. Int. 1974, 125, (2) : 195 - 199
- 208- SCHOEN R.T. Myasthenia gravis and myotonic dystrophy in a 13 year old girl. Neurology 1977, 27, (6) : 546 - 549.
- 209- SCHROTT H.G. - OMENN G.S. Myotonic dystrophy : opportunities for prenatal prediction. Neurology 1975, 25 : 789 - 791.
- 210- SCHUMAN B. - RINALDO J.A. - DARNLEY J.D. Visceral changes in myotonic dystrophy. Ann. Intern. Med. 1965, 63 : 793 - 799.
- 211- SEAMAN W.V. Functionnal disorders of the pharyngo-oesophageal junction. Achalasia and chaliasia. Radiol. Clin. North. Amer. 1969, 7, 113.
- 212- SEAY A.R. - ZITER F.A. - HILL H.R. Defective neutrophil function in myotonic dystrophy. J. Neurol. Sci. 1978, 35, (1) : 25 - 30.
- 213- SERRATRICE G. - GASTAUT J.L. - PELISSIER J.F. Neuropathie hypertrophique avec myotonie. Rev. Neurol. 1978, 134, (11) : 673 - 684.
- 214- SIEGEL C.I. - HENDRIX T.R. - HARVEY J.C. The swallowing disorder in myotonia dystrophica . Gastroenterology, 1966, 50 : 541
- 215- SJAASTAD O. - SJAASTAD O.V. Metabolism of histamine in myotonic dystrophy, a dual pattern of inactivation of intestinal histamine. Acta Neurol. Scand. 1977, 56, (5) : 413 - 429.
- 216- SPARKES R.S. - SAMEC L. - KAPLAN S.A. - COULSON W.F. Concurrence of myotonic dystrophy and XXY Klinefelter syndrome. Clin. Genet. 1973, 4 : 264 - 269.
- 217- SPENGOS M. - PSIMARAS A. - SCARPALEZOS S. Etude radiologique du crâne dans la dystrophie myotonique. (maladie de Steinert). Rev. Neurol. Psychiat. 1970, 122, (1) : 66 - 67.

- 218- STANBURY J.B. - GOLDSMITH R.R. - GILLES M.R. Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. J. Clin. Endocr. and Metab. 1954, 14 : 1437-1443.
- 219- STEINERT H. Myopathologische Beiträge. I : Über das Klinische und anatomische Bild des Muskelschwundes der Myotoniker. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1909, 37 : 58
- 220- STERN L.Z. - CROSS H.E. - CREBO A.R. Abnormal iris vasculature in myotonic dystrophy. An anterior segment angiographic study. Arch. Neurol. 1978, 35 : 224 - 227.
- 221- STRANOCK S.D. - DAVIS J.N. Ultrastructure of the muscle spindle in dystrophia myotonica. I : the intrafusal muscle fibers. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1978, 4, (5) : 393 - 406.
- 222- STRANOCK S.D. - DAVIS J.N. Ultrastructure of the muscle spindle in dystrophia myotonica. II : the sensory and motor nerve terminals. Neuropath. Appl. Neurobiol. 1978, 4, (5) : 407 - 418.
- 223- SWASH M. The morphology and innervation of the muscle spindle in dystrophia myotonica. Brain 1972, 95, (2) : 357 - 368.
- 224- SWASH M. - FOX K.P. Abnormal intrafusal muscle fibers in myotonic dystrophy. A study using serial sections. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1975, 38, (1) : 91 - 99.
- 225- TELERMAN -TOPPET N. Les accidents de narcose dans la dystrophie myotonique. Acta Neurol. Belg. 1970, 70 : 551 - 560.
- 226- TEVAARWERK G.J. - HUDSON A.J. Carbohydrate metabolism and insulin resistance in myotonia dystrophica. J. Clin. Endocrin. Metab. 1977, 44, (3) : 491 - 498.
- 227- THEODORE C. - MOULONGUET D. - RAUTUREAU J. - SALAMA J. - BEREZIAT G. Cholestase dans la maladie de Steinert. Nouv. Presse Med. 1978, 7, (29) : 2565.
- 228- THIEL R.E. - The myotonic response to suxamethonium. Brit. J. Anaesth. 1967, 39 : 815 - 821.
- 229- THOMAS N.S. - HARPER P.S. Myotonic dystrophy : studies on the lipid composition and metabolism of erythrocytes and skin fibroblasts Clin. Chim. Acta. 1978, 83, (1 - 2) : 13 - 23.
- 230- THOMASEN E. - Myotonia. Munksgaard. Copenhagen 1948.
- 231- THRUSH D.C. - MORRIS J.C. - SALMON M.V. Paramyotonia congenita : a clinical , histochemical and pathological study. Brain 1971, 95 : 537 - 552.
- 232- TODOROV A. - JEQUIER M. - KLEIN D. - MORTON N.E. Analyse de la ségrégation dans la dystrophie myotonique. J. Gent. Hum. 1970, 18 : 387 - 406.

- 233- TOLOT F. - TOMMASI M. - LENGLET J.P. - PATRICOT L.M. Observation anatomoclinique de la maladie de Steinert avec troubles de l'hémostase. Lyon Med. 1970, 223 (1) : 41 - 47.
- 234- TOME F.M.S. - FARDEAU M. La dystrophie myotonique de Steinert. Comparaison des aspects cliniques et morphologiques rencontrés chez l'adulte et chez l'enfant. Gaz. Med. Fr. 1974, 81, (24) : 3247 - 325
- 235- TORBERGSEN T. - A family with dominant hereditary myotonia, muscular hypertrophy and increased muscle irritability distinct from myotonia congenita Thomsen. Acta Neurol. Scand. 1975, 51 : 225 -232.
- 236- TOURAINE J.L. - TOURAINE F. - BOUTEILLER (de) O. - BONNEAU H. - Identification et numération des lymphocytes T et B chez l'homme en pratique quotidienne. In : Techniques de séparation et d'identification des lymphocytes humains. INSERM, 1976, 57 : 121 -135.
- 237- TREDICI G. - COLETTI A. Dystrophia myotonica and hypothyroidism. J.Neurol. 1978, 218, (3) : 215 - 218.
- 238- VAGNY-CADILHAC C. - GEORGESCO M; - CADILHAC J. Les crises myotoniques L'action des curares sur la myotonie. Rev. E.E.G. Neurophysiol. 1979, 9, (1) : 68 - 70.
- 239- VANIER T.M. Dystrophia myotonica in childhood. Brit. Med. J. 1960 2 : 1284 - 1288.
- 240- VERGER P. - GUILLARD J.M. - ESCHAPASSE P. La maladie de Steinert (myopathie myotonique) à début précoce (dans la petite enfance). Ann. Pediat. 1967, 14 : 745 - 749.
- 241- VICKERS J.D. - McCOMAS A.J. - RATHBONE M.P. Myotonic muscular dystrophy : abnormal temperature response of membrane phosphorylation in erythrocytes membranes. Neurology 1979, 29 / 791 - 796.
- 242- VICKERS J.D. - RATHBONE M.P. - ROSES A.D. Alteration of erythrocyte ghost protein phosphorylation in the Duchenne and myotonic muscular dystrophie. Biochem. Med. 1978, 20, (3) : 434.
- 243- VILDE L. - DUFOUR M. - GROS J.C. - LACOUR F. - CHARON D. Maladie de Steinert et manifestations pulmonaires. Ann. Med. Pharmac. 1971, 8 : 59 - 61.
- 244- VOGT A. Die Katarakt bei myotonischer dystrophie . In : Lehrbuch und Atlas der Spaltam pen mikroskopie, Berlin, Julius Springer 1931. 11 : 559.
- 245- WALTON J.N. - IRVING D. - TOMLINSON B.E. Spinal cord limb motor neurons in dystrophia myotonica. J.Neurol. Sci. 1977, 34, (2) : 199 - 211.
- 246- WARENBOURG H. - CLAY A. - DUPONT A. - JAILLARD J. -DELOMEZ M. - DUCATILLON P. Etude anatomoclinique d'une myotonie atrophique de Steinert avec localisation cardiaque. Lille Med. 1967, 12, (1) : 70 - 76.

- 247- WARING J.J. - RAVIN A. - WALKER C.E. Studies on myotonia dystrophica. Clinical features and treatment. Arch. Int.Med. 1940, 65 : 763
- 248- WAYNE H.L. - BROWN-MAYER A.N. Clinical and E.E.G. Observations in patients with progressive muscular dystrophy. Dis. Nerv. Syst. 1959, 20 : 288 -291.
- 249- WEBB D. - MUIR I. - FAULKNER J. - JOHNSON G. Myotonia dystrophica : obstétrics complications. Am. J. Obstet. Gynecol. 1978, 132, (3) : 265 - 270.
- 250- WEINER M.J. Myotonic megacolon in myotonic dystrophy. Am. J. Roentgenol. 1978, 130 : 177 -179.
- 251- WILES C.M. - EDWARDS R.H. Weakness in myotonic syndromes. Lancet 1977, 2, (8038) : 598 - 601.
- 252- WIND (de) L.T. - JONES R.J. Cardiomuscular observation in dystrophia myotonica. J.A.M.A. 1950, 144, 299
- 253- WISNIEWSKI H.M. - BERRY K. - SPIRO A.J. Ultrastructure of thalamic neuronal inclusions in myotonic dystrophy. J.Neurol. Sci. 1975, 24 : 321 -329.
- 254- WOCHNER R.D. - DREWS G. - STROBER W. - WALDMANN T.A. Accelerated break down of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy : a hereditary error of immunoglobulin catabolism. J. Clin. Invest. 1966, 45, (3) : 321 -329.
- 255- WOHLFART G. Dystrophia myotonica and myotonia congenita. Histopathologic study with special reference to changes in the muscles. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1951, 10 : 109 -124.
- 256- WOLF A. Quinine : an effective form of treatment of myotonia. Arch. Neurol. Psychiat. 1936, 36 : 382 - 383.
- 257- WOOLLACOTT S.W. - PIERCE J. A myotonic syndrome associated with Klinefelter's syndrome. J. Med. Genet. 1967, 4 : 299 - 301.
- 258- ZELLWEGER H. - IONASESCU V. Early onset of myotonic dystrophy in infants. Am. J; Dis. Child. 1973, 125 (4) : 601 - 604.
- 259- ZELLWEGER H. - IONASESCU V. Myotonic dystrophy and its differential diagnosis. Acta Neurol. Scand. 1973, 49 (suppl. 55) : 1 -28.
- 260- ZINNEMAN H.H. - ROTSTEIN J. A study of gammaglobulins in dystrophia myotonica. J. Clin. Med. 1956, 47 : 907 - 916.

- TABLE des MATIERES -

INTRODUCTION.	p. 13
Chapitre I - HISTORIQUE.	p. 14
Chapitre II - CLINIQUE.	p. 16
I - MATERIEL et METHODES,	p. 16
II - SYMPTOMES	p. 27
A - Le syndrome neuromusculaire.	p. 27
B - Les signes ophtalmologiques.	p. 34
C - Les anomalies endocriniennes.	p. 37
D - Formes cardiaques.	p. 54
E - Les manifestations respiratoires.	p. 58
F - Les manifestations digestives.	p. 60
G - Les manifestations urinaires.	p. 63
H - Les manifestations ORL.	p. 63
I - Les troubles des phanères.	p. 64
J - Les complications obstétricales.	p. 64
K - Les formes infantiles.	p. 65
Chapitre III - EXAMENS COMPLEMENTAIRES.	p. 71
I - ELECTROMYOGRAPHIE.	p. 71
A - Anomalies habituelles à l'électromyographie	p. 74
B - Les vitesses de conduction nerveuse.	p. 75
C - Les stimulations répétitives.	p. 76
D - Le réflexe à l'étirement.	p. 77
E - La jonction neuromusculaire.	p. 77
F - Les propriétés de la fibre myotonique.	p. 78
G - Réduction du nombre des unités motrices.	p. 78
II - ETUDE RADIOLOGIQUE.	p. 79
A - Signes osseux.	p. 79
B - Signes viscéraux.	p. 79
III - ETUDE BIOLOGIQUE.	p. 80
A - Les enzymes musculaires.	p. 80
B - Le système protéique.	p. 82
C - Les anomalies lipidiques.	p. 85
D - L'immunité dans la dystrophie myotonique.	p. 86

E - Les anomalies plaquettaires.	p. 88
F - Les groupes sanguins et tissulaires.	p. 89
IV - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.	p. 89
A - Atteinte du muscle squelettique.	p. 89
B - Formes néonatales.	p. 93
C - Atteinte de la musculature lisse.	p. 94
D - Le myocarde.	p. 94
E - Atteintes glandulaires.	p. 94
F - Les anomalies du système nerveux.	p. 94
G - Rapport d'une nécropsie.	p. 97
Chapitre IV - ASPECTS GENETIQUES.	p. 101
Chapitre V - EVOLUTION GENERALE et ACCIDENTS.	p. 112
I° - EVOLUTION GENERALE.	p. 112
II - ACCIDENT de NARCOSE.	p. 112
Chapitre VI - DYSTROPHIE MYOTONIQUE ET ASSOCIATIONS CLINIQUES.	p. 117
I° - AFFECTIONS ENDOCRINIENNES.	p. 117
II - AFFECTIONS NEOPLASIQUES.	p. 117
III- AUTRES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES.	p. 118
Chapitre VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.	p. 119
I° - SYNDROMES MYOTONIQUES VRAIS.	p. 119
II - MYOTONIES ELECTRIQUES.PURES.	p. 120
III- LES PSEUDOMYOTONIES.	p. 121
Chapitre VIII- TRAITEMENT.	p. 122
Chapitre IX - APPROCHES PATHOGENIQUES.	p. 123
I° - PHYSIOPATHOLOGIE de la MYOTONIE.	p. 123
A - Les syndromes myotoniques.	p. 123
B - Physiopathogénie.	p. 124
1 - les modèles expérimentaux.	p. 124
2 - physiologie du phénomène myotonique.	p. 124
II - PHYSIOPATHOLOGIE de la DYSTROPHIE MYOTONIQUE	p.126
A - La D.M. est une maladie de membrane.	p. 126
B - Arguments en faveur d'une théorie neurogène.	p.128
C - Arguments en faveur d'une théorie myogène.	p. 129
III - EXPLORATION IMMUNITAIRE.	p. 130
CONCLUSIONS.	p. 134
BIBLIOGRAPHIE.	p. 136

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (7) 874-40-37